Aus der Abteilung Innere Medizin mit Schwerpunkt
Infektionskrankheiten des Klinikum Westend
der Freien Universität Berlin
(Leiter: Professor Dr.med. Meta Alexander)

SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE ZUR DURCHSEUCHUNG DER BEVÖLKERUNG IN BERLIN (WEST) MIT YERSINIA PSEUDO-TUBERCULOSIS

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnärztin BARBARA PFENNIG
aus Berlin

1977

Aus der Abteilung Innere Medizin mit Schwerpunkt
Infektionskrankheiten des Klinikum Westend
der Freien Universität Berlin
(Leiter: Professor Dr. med. Meta Alexander)

SEROLOGISCHE UNTERSUCHUNGSBEFUNDE ZUR DURCHSEUCHUNG DER BEVÖLKERUNG IN BERLIN (WEST) MIT YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS

Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
am Fachbereich Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Zahnärztin Barbara Pfennig
aus Berlin

Referent: Professor Dr. med. M. Alexander

Korreferent: Professor Dr. Klaus Großgebauer

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 4.5.77

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

I N H A L T

A. Einleitung

B. Literaturübersicht

I. Morphologie und Systematik
II. Epidemiologie
III. Klinik und Pathologie

1. Appendicitische Form
2. Septisch-typhöse Form
3. Extraabdominelle Formen

IV. Antigene Eigenschaften
V. Diagnostik

1. Erregernachweis

a) mikroskopisch-kulturell
b) kulturell-biochemisch
c) Phagen-Test
d) diagnostischer Tierversuch

2. Serologische Methoden

a) Antigen-Analyse
b) Widal
c) Komplementbindungsreaktion
d) direkte fluoreszenzserologische Methode
e) Mikrohämagglutination
f) Objektträgeragglutination
g) indirekte fluoreszenzserologische Methode

3. Intrakutantest

VI. Geschichtliches

C. Eigene Untersuchungen

I. Ausgangslage

1. Häufigkeit serologischer Untersuchungen in der Praxis
2. Beispielhafte Krankengeschichten

a) mit KBR-Titern von 1:2,5
b) mit KBR-Titern von 1:5 bis 1:20
c) mit KBR-Titern von 1:80 bis 1:160

II. Methodik der eigenen Untersuchung

1. Zusammensetzung des Probandengutes
2. Materialentnahme
3. Serologische Untersuchungsmethoden

a) Komplementbindungsreaktion
b) Agglutinationsreaktion

III. Untersuchungsergebnisse

D. Diskussion und Schlußfolgerungen

E. Zusammenfassung

F. Einzelaufstellung der untersuchten Personen

G. Literaturverzeichnis

A. EINLEITUNG

Die Yersiniose ist eine durch Yersinia pseudotuberculosis hervorgerufenen Infektionskrankheit, die sowohl beim Menschen als auch beim Tier auftritt. Über die wirkliche Zahl der Krankheitsfälle ist nichts genaues bekannt, jedoch wird von den verschiedenen Autoren ein weit häufigeres Vorkommen angenommen als bisher vermutet.

Anlaß der Arbeit waren das wiederholte Auftreten von sehr niedrigen bis etwas höheren positiven KBR-Titern auf Yersinia pseudotuberculosis in den Jahren 1972 bis 1974 im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin und die in der Arbeit noch zu schildernden Krankheitsfälle.

Im Zusammenhang mit der Beurteilung dieser positiven KBR-Titer interessierte das eventuelle Vorkommen von spezifischen Antikörpern gegen Yersinia pseudotuberculosis bei Gesunden. Außerdem hatte sich auffälligerweise die Zahl der angeforderten Untersuchungen auf Yersinia pseudotuberculosis mit Hilfe der KBR- und überproportional dazu die Zahl der positiven Titer - im Berliner Medizinaluntersuchungsamt II in den letzten zwei Jahren deutlich erhöht im Vergleich zu den Jahren 1966-1971.

In dieser Arbeit soll nun versucht werden, anhand von Serumuntersuchungen festzustellen, wie häufig die KBR auf Yersinia pseudotuberculosis in der normalen Bevölkerung positiv ist, ob derartige positive KBR-Ausfälle spezifisch sind und ob ein mehrfach positiver KBR-Titer eine Verdachtsdiagnose "Yersiniose" sichern kann.

B. LITERATURÜBERSICHT

I. Morphologie und Systematik

Yersinia pseudotuberculosis ist ein kurzes, pleomorphes, sporenloses, gramnegatives, häufig bipolar anfärbbares, bei 20-30°C bewegliches Bakterium. Form und Lagerungsweise sind von der Zusammensetzung des Nährbodens, der Bebrütungstemperatur und Dauer abhängig.

Man beobachtet kokkoide, ovoide und schlanke stäbchenförmige Formen. In der Regel kann man 3 bis 6 peritrisch angeordnete Geißeln nachweisen, wobei die optimale Geißelbildung bei 20-30°C stattfindet.

Die Einordnung von Yersinia pseudotuberculosis in die Familien des Systems der Bakterien war wechselnd. Meist wurde sie - auf Grund ihrer morphologischen und besonderen physiologischen Eigenschaften innerhalb der Gattung Pasteurella zur Familie der Brucellacea gezählt. Heute wird (Van - Loghem 1946, Thal 1954, Knapp 1965, Mollaret 1965), Yersinia pseudotuberculosis zusammen mit Pasteurella pestis, Pasteurella multocidia, Pasteurella enterocolitica, Pasteurella septicaemiae, Pasteurella hämolytica, Pasteurella anatipestifer, Pasteurella pfaffii, Pasteurella novicida und pasteurella tularensis zu der neuen Gattung Yersinia zusammengefaßt und den Enterobacteriaceae zugeordnet. Nach Maßhoff (1968) würde eine Zuordnung zur Gattung Salmonella die am Typhus orientierte Betrachtungsweise der Pathogenese der Pseudotuberkulose stützen.

II. Epidemiologie

Über die Epidemiologie der menschlichen Yersiniose läßt sich noch nichts endgültiges sagen, da der Übertragungsmodus noch nicht völlig geklärt ist. Dafür, daß die Infektionsquelle im Tierreich liegt, spricht, daß die beim Tier vorkommenden Yersinia-Stämme auch beim Menschen zu finden sind. Die Yersiniose ist eine, besonders unter den verschiedenen Nagetieren (weshalb

Olt (1938) für diese Erkrankung den Namen Rodentiose vorschlug) aber auch unter den verschiedenen sonstigen Tierarten verbreitete, als septikämische Allgemeininfektion verlaufende, Zoonose (Poppe 1928, Thal 1954, Knapp 1959, Borg und Thal 1961, Lucas 1961, Mollaret Sizaret und Vallé 1963 u. a.).

Sie tritt besonders in den Wintermonaten auf. Dafür wird vielfach die zu dieser Zeit ungünstige Klima- und Nahrungsmittelsituation verantwortlich gemacht (Olt 1938, Rosenwald und Dikkinson 1944, Blaxland 1947, Urbain und Nouvel 1949, Clapham 1953, Paterson und Cook 1963).

Thal (1967) wies darauf hin, daß es gegenwärtig nur noch wenige Säugetierarten und Vogeltierarten gibt, bei denen Yersinia pseudotuberculosis nicht nachgewiesen wurde. Auffälligerweise kommt es jedoch nur bei einigen Tierarten zu regelrechten Yersinioseenzootien und auch -epizootien, während bei anderen Tierarten nur sporadische Erkrankungen beobachtet werden.

Weidemüller (1968) berichtete über Beobachtungen bei Tieruntersuchungen aus dem südbayrischen Raum innerhalb von 15 Jahren: 13 % von 1180 Hasen und Wildkaninchen, 6 % von 1537 Rehen und 25 % von 126 Mäusen fand er an Yersinia pseudotuberculosis erkrankt.

Demgegenüber sei der - trotz vielfach durchgeführten Sektionen - überwiegend negative Befund bei den Haustieren bemerkenswert gewesen. Ihnen schien bei der Verbreitung der Yersiniose keine oder nur geringe Bedeutung zuzukommen.

Winkenwerder (1968) bestätigte diese Beobachtungen. Er wies aber darauf hin, daß einige Hausgeflügelarten (besonders Truthühner) für die Yersinioseinfektion anfälliger zu sein scheinen als die übrigen Haustiere, was auch aus seiner im folgenden abgedruckten Tabelle Nr. 1 zu ersehen ist (s. S. 8).

Außer in Deutschland tritt diese Tierseuche - wie auch die menschliche Yersiniose - in fast allen Ländern Nord-, Mittel- und Osteuropas sowie in Süd- und Nordamerika, der UdSSR, Indien, Australien, Neuseeland und Japan auf (Literatur bei Knapp 1959, 1963, 1964).

Tabelle 1: Vorkommen von Yersinia pseudotuberculosis bei einigen Haus- und Zootieren im Zehnjahreszeitraum 1957-1966

	Tierart	Gesamtzahl der bakteriologischen Untersuch.	Funde von Y. pseudotuberculosis	Prozentsatz
Haustiere	Schweine	2461	3	0,1
	Hunde	420	1	0,2
	Katzen	88	2	2,3
	Truthühner	55	4	7,3
	Enten	134	5	3,7
Zootiere	Affen	182	10	5,5
	Antilopen und Gazellen	37	1	2,7
	trop. Vögel	97	5	5,2

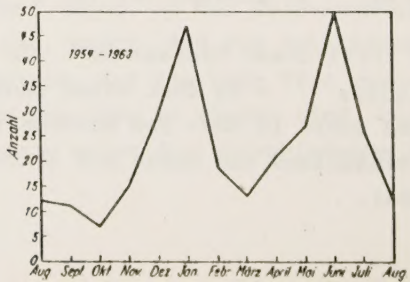
Die menschliche Yersiniose tritt - im Gegensatz zur tierischen - auch in akuter bis subakuter enteraler Form auf (siehe Abschnitt über Klinik und Pathologie).

Auch das Auftreten der menschlichen Yersiniose scheint sich besonders in den Wintermonaten zu häufen (Hecker 1957, Vortel und Mitarbeiter 1958, Mollaret 1960 und 1961, Katzmann 1962).

Haenselt (1957) beobachtete gehäuftes Auftreten der Erkrankung besonders im Frühjahr bis Frühsommer.

Die folgende Tabelle Nr. 2 zeigt die jahreszeitliche Verteilung von 277 menschlichen Yersiniosefällen mit enteralem oder pseudoappendizitischem Verlauf aus einer Arbeit von Knapp (1964).

Tabelle 2: Jahreszeitliche Verteilung von 277 menschlichen Krankheitsfällen mit enteralem oder pseudoappendizitischem Verlauf



III. Klinik und Pathologie

Die Yersiniose kann entsprechend ihrem Verlauf folgendermaßen eingeteilt werden:

1. enterale oder pseudoappendizitische gutartige Verlaufsform

Diese akut.bis subakut verlaufende Form der Yersiniose wird in den letzten zwanzig Jahren weltweit zunehmend beobachtet. Sie scheint die septisch-typhöse Form in den Hintergrund gedrängt zu haben, so daß Maßhoff (1968) die Vermutung einer echten Pathomorphose ausspricht.

Häufig stellt sich das klinische Bild einer menschlichen Yersiniose uncharakteristisch dar, so daß ihre sichere klinische Diagnose und Abgrenzung gegenüber anderen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungen nur durch bakteriologisch-serologische Untersuchungen möglich ist.

Differentialdiagnostisch ist - entsprechend dem klinischen Krankheitsbild - an Infektionen mit Yersinia enterocolitica, außerdem an eine akute oder subakute Appendizitis, Ileitis, Katzen-Kratzkrankheit, Darmtuberkulose, Salmonellose, Brucellose und andere enterale oder septische Infektionen zu denken.

Die uncharakteristische Symptomatologie sowie die frühzeitige Antibiotikabehandlung führen dazu, daß wahrscheinlich ein großer Teil der Yersinia-pseudotuberculosis-Erkrankungen nicht als solche erkannt werden.

Mollaret (1968) untersuchte 3125 Patienten mit Yersiniose-Verdacht und stellte 350 Yersiniose - Fälle mit sehr unterschiedlicher Symptomatologie (Tabelle Nr. 3) fest, wobei besonders das Erythema nodosum als hyperergische Reaktion in 15 % der Fälle auffällt (Literatur auch bei: Mollaret 1965; Bossière und Mitarb. 1965; Turner und Wilkinson 1969; Morger 1962; Turner und Mitarb. 1969; Helander, Olkonen und Mitarb. 1973; Bonard 1970).

Tabelle 3: Klinische Yersinioseformen

Klinische Yersinioseform		Anzahl
Adenitis mesenterialis		322
- klassische appendizitische Form	180	
- mit tastbaren Knoten	45	
- tumoröse Form	32	
- mit Darmeinstülpung	6	
- begleitet von akuter Appendizitis	7	
- begleitet von tödlicher Ileitis	1	
- begleitet von Erythema nodosum	32	
- mit Icterus oder Subicterus	2	
- paratyphöse Form	3	
- nicht operiert	14	
Erythema nodosum isoliert		23
Sepsis		1
meningitische Reaktion isoliert		1
Purpura rheumatica		3
		350

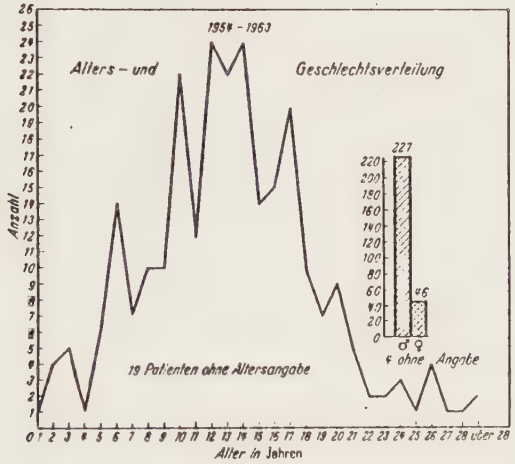
Leino und Kalliomäki (1974) stellten als häufigste Symptome einer Yersinioseerkrankung Fieber, Diarrhoe, abdominale Schmerzen, Erythema nodosum und Arthritis fest.

Der typische Krankheitsverlauf entspricht in seiner Symptomatologie einer akuten bis subakuten chronischen Appendizitis (Maßhoff 1953, Maßhoff und Dölle 1953, Knapp 1954 und Mollaret 1954, Knapp 1959, Bonard 1976) und wird vor allem bei männlichen Jugendlichen im Alter von sechs bis achtzehn Jahren gefunden.

Die folgende Graphik, die einer Arbeit von Knapp (1964) entnommen ist, verdeutlicht die Alters- und Geschlechtsverteilung der Erkrankung (s. S. 11).

Im Vordergrund dieser Erkrankungsform stehen akut auftretende Schmerzen im rechten Unterbauch mit und ohne Abwehrspannung der Bauchdecke, Erbrechen oder Durchfällen. Die Körpertemperaturen liegen bei unauffälliger Differenz von rektaler und

Tabelle 4: Alter und Geschlechtsverteilung



axillärer Temperatur zwischen 38 und 40°C. Das Blutbild zeigt (mit wenigen Ausnahmen Edelhoff 1961) wie bei der Appendizitis eine Leukozytose bei relativer Lymphozytose, während die Blutsenkung im Gegensatz zur Appendizitis beschleunigt ist (Maßhoff 1953; König und Maurath 1957; Lennert 1957 und 1961; Mollaret 1960 und 1961; Daniëls 1963).

Bei der Lapratomie wird in der Bauchhöhle in verschiedener Menge ein meist klares seröses Exudat gefunden. Die im Ileozoekalwinkel vorzufindenden vergrößerten Lymphknoten sind entzündet und geschwollen, die umgebende Serosa ist entzündlich verändert. Tumorartige Verdickungen, Invaginationen, Erscheinungen eines Ileus oder Subileus oder eine Ileitis terminalis können im Einzelfall der Lymphknotenschwellung folgen und zur Ileozoekalresektion führen (Graber und Knapp 1955; Mair und Mitarb. 1960; Maßhoff 1962; Mollaret 1962 und 1965; u. a.).

Da dieser Krankheitsverlauf nahezu vollständig eine akute Appendizitis nachahmen kann und eine zuverlässige Schnelldiagnosemethode fehlt, kommt es gelegentlich zu anscheinend indizierten, in Wahrheit aber unnötigen Appendektomien.

Collins (1963) stellte bei 7100 operierten Appendizitiden als häufigste Fehldiagnose 1281 Fälle von Lymphadenitis mesenterialis (entspre. 1,8 %) fest. Ein ähnliches Verhältnis beobachteten Hnatko und Rodin (1963).

Mair (1968) fand bei 319 Patienten mit Appendizitisverdacht 78 Seren, bei denen die Untersuchung auf Yersinia pseudotuberculosis positiv ausfiel. Ebenso stellte er bei 371 Patienten mit Bauchkolik 17 positive Seren fest.

Die Diagnose " Yersiniose " wird durch die histologische Untersuchung der exstirpierten Lymphknoten bestätigt.
Auf der Schnittfläche der vergrößerten weichen Lymphknoten befinden sich in der subkapsulären Zone kleinste, punktförmige, weißlich-gelbliche Abszesse oder Flecken. Im histologischen Präparat zeigen sich - neben uncharakteristischen Zellvermehrungen im lymphozytären Gewebe - vor allem in der Rinde knötchenförmige Herde, die aus retikulumzelligen Proliferationen mit zentraler Nekrose und leukozytär bedingter Einschmelzung bestehen (Maßhoff 1953, Maßhoff und Dölle 1953, Lennert 1957 und 1961).

Bei den meisten Patienten ist der postoperative Verlauf auch ohne Antibiotikatherapie komplikationslos. Sie sind spätestens nach zwei bis drei Wochen beschwerdefrei. Es wurden auch wesentlich kürzere oder recidivierende (Sander 1958) Krankheitsverläufe berichtet.

2. septisch-typhöse Verlaufsform

Diese seltene, bisher vor allem bei Erwachsenen beobachtete Verlaufsform beginnt sehr häufig mit uncharakteristischen Prodromalsymptomen:

Jäher Temperaturanstieg, Schüttelfrost, Appetitlosigkeit, zum Teil starke Gelenk-, Kopf- und Gliederschmerzen. Im Einzelfall sind sie in wechselnder Stärke von Gewichtsabnahme, Erbrechen, Diarrhoe oder Opstipation sowie Ikterus begleitet. Leber- und Milzvergrößerungen können zu erheblichen Schmerzen im Oberbauch führen. Bei Fortschreiten der Krankheit weisen Ergüsse in den Körperhöhlen, Bronchitis oder Bronchopneumonie

sowie Herz- und Nierenkomplikationen auf eine Miterkrankung weiterer Organe hin. Nur aus der älteren Literatur ist bekannt, daß - solange noch keine Sulfonamid- und Antibiotikatherapie möglich war - zwischen dem 10. und 20. Tag unter zunehmenden Intoxikationserscheinungen, Ikterus oder Koma der Tod eintrat.

Als pathologisch-anatomische Veränderungen findet man: tumorförmige, knotige abszedierende oder verkäsende, einzeln oder in größerer Zahl nachweisbare Herde vornehmlich in Leber und Milz. Diese grauweißen Herde stellen koagulierte Nekrosen des Parenchyms mit mehr oder weniger starker leukozytärer Durchsetzung dar. Seltener werden Ascitis, Zeichen einer ulcerierenden Enteritis oder Veränderungen der mesenterialen Lymphknoten beobachtet. Die Zahl der bis heute als durch Erregernachweis bzw. durch wiederholte serologische Untersuchungen während der Erkrankung oder postmortal ätiologisch gesichert beschriebenen Fälle dieser Verlaufsform liegt noch unter dreißig.

Bis 1958 sollen 13 tödlich und zwei gutartig verlaufende Krankheitsfälle veröffentlicht worden sein (Knapp 1959).
Yamashiro und Mitarb. (1971) berichteten von 18 veröffentlichten Fällen bis 1971. In dieser Zahl sind der von Fischer (1958), von Schmid (1959 und 1960), von Burkhard und Kämmerer (1967) und der von Borowski (1971) beschriebene Fall sowie der von ihm selbst beschriebene Fall nicht enthalten. Die von Konradt (1960) mitgeteilten Beobachtungen bei 3 Kindern sind bakteriologisch-serologisch nicht ausreichend gesichert.

Der septisch-typhösen Verlaufsform ist wahrscheinlich auch eine enteritische Verlaufsform zuzuordnen.

Kuhlmann und Herrmann (1955) beschrieben anhand von 10 Fällen zwei nach dem klinischen Verlauf unterschiedene Formen der Yersiniose bei Erwachsenen: Eine langjährig, wenig markant verlaufende, ausgedehnte, chronische und eine subakute, umschriebene, klinisch charakteristisch verlaufende Enteritis. Es liegen dazu noch keine pathologisch-anatomischen Untersuchungsergebnisse vor. Die Diagnosen wurden aufgrund von serologischen, klinischen und röntgenologischen Untersuchungen gestellt. Nach Maßhoff (1962) ist die Existenz dieser besonderen

Verlaufsform noch nicht exakt bewiesen.
Mehrfach wurde das Zusammentreffen einer Yersiniose vom septisch-typhösen Typ mit Lebererkrankungen (Alkoholzirrhose, Pigmentzirrhose und Hämochromatose) beobachtet (Schmorl 1920, Umlauft 1931, Hässig und Mitarbeiter 1949, Mollaret und Mitarb. 1964, Maccauley 1967, Brodie und Mitarb. 1973). Ob dies zufällig oder kausal ist, ist noch nicht geklärt. Es läßt sich aber denken, daß diese chronischen Lebererkrankungen die Patienten für eine Yersiniose - Infektion anfälliger machen (Yamashiro und Mitarb. 1967).

3. extraabdominelle Verlaufsformen

Über eine lokale Yersiniose - Infektion unter dem Bild einer Konjunktivitis bzw. einer Parinaud-Konjunktivitis (konjunktivo-glanduläres Syndrom Parinaud) beim Menschen sowie auch über experrimentelle Infektionen des Konjunktivalsakkes beim Kanninchen und Meerschweinchen berichteten Knapp (1959), Grancini (1968), Galeazzi (1934), Gifford und Lazar (1939), Bayer und Herrenschwand (1919), Kayser und Mitarb. (1967), Ahoven und Dieckhoff (1973). Mollaret (1965) berichtete über eine pulmonale Erkrankung, die durch Yersinia pseudotuberculosis ausgelöst worden sein soll.

IV. Antigene Eigenschaften

Die ersten erfolgreichen Versuche einer Antigen-Analyse von Yersinia pseudotuberculosis wurden von Schütze (1928 und 1932) durchgeführt. Die Antigen-Analyse mit Hilfe der Agglutinationsmethode läßt fünf typenspezifische thermostabile O-Antigene (I-V) und fünf thermolabile H-Antigene (a-e) unterscheiden (Thal 1954 und 1966).

Wahrscheinlich kommen bei Yersinia pseudotuberculosis auch thermolabile O-Antigene vor (Knapp 1959).

Bei kreuzweisen Absättigungsversuchen kann man bei den Typen I, II und IV sowie V die Subtypen A und B unterscheiden (Kauff-

mann 1933, Thal 1954, Knapp 1955 und 1960). Das folgende Antigenschema ist einer Arbeit von Knapp (1967) entnommen:

Antigenschema von Yersinia pseudotuberculosis

Typ	Subtyp	Körperantigene	Geißelantigene
I	I A	1 2 3	a, c
	I B	1 2 4	a, c
II	II A	1 5 6	a, d
	II B	1 5 7	a, d
III	-	1 8	a
IV	IV A	1 9 11	b
	IV A	1 9 11	a, b
	IV B	1 9 12	a, b, d
V	-	1 10	a, e

Allen bekannten Typen von Yersinia pseudotuberculosis ist mit Yersinia pestis ein als Rauh-Antigen angesehenes Antigen gemeinsam. Untersuchungen über die antigenen Beziehungen zwischen Yersinia pseudotuberculosis und Yersinia pestis im Agardiffusionstest nach Ouchterlony (1958) ermöglichten weiteren Einblick in die Antigenstruktur von Yersinia pseudotuberculosis und zeigten, daß beide nicht nur das als Rauh-Antigen beschriebene Körperantigen gemeinsam haben (Chen und Meyer 1955, Ransom 1956, Crumton und Davies 1956, Bhagavan und Mitarbeiter 1956, Davies 1958, Crumton und Mitarbeiter 1958).

Vergleichende Untersuchungen wiesen bei Yersinia pseudotuberculosis und Yersinia pestis drei "Virulenzdeterminanten" nach. Außerdem wurden für einige Stämme von Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia pestis, Echericha coli und Schigella dysenteriae gemeinsame Pesticin- und Phagen-Rezeptoren gefunden (Knapp 1965).

Für die kulturell-biochemische Diagnose und Differentialdiagnose gegenüber anderen Yersinia-Arten können die Untersuchungen der Tabelle Nr. 5 verwendet werden. Ihr Ergebnis wird durch die serologische Typenbestimmung und den Phagen-Test ergänzt (Knapp 1960 und 1963).

Von differentialdiagnostischer Bedeutung bei der Antigen-Analyse von Yersinia pseudotuberculosis-Stämmen vom Typ II und IV

und der Untersuchung von Patientenseren ist vor allem die Partialantigengemeinschaft zwischen den O-Antigenen von Yersinia pseudotuberculosis Typ II und dem O-Faktor 4 und 27 der Salmonella-B-Untergruppen sowie zwischen Yersinia pseudotuberculosis Typ IV und den O-Faktoren 9 und 14 und 46 der Salmonella-D- und -H-Untergruppen (Kauffmann 1933; Knapp 1955 und 1960; Mair 1965; Thal 1954).

Diese partialantigenen Beziehungen zwischen Yersinia pseudotuberculosis Typ II und IV und Salmonella-Stämmen der B- und D-Gruppen können zu serologischen Kreuzreaktionen führen, die ohne kreuzweise Serumabsättigung keine sichere Diagnose ermöglichen (Knapp 1959, Knapp 1960, Daniëls 1963).

Knapp (1968) weist darauf hin, daß bei dem Nachweis von Agglutininen gegen Yersinia pseudotuberculosis und der Deutung dieser Befunde auch die partialantigenen Beziehungen zwischen Echericha coli bzw. Ent. cloacae und Yersinia pseudotuberculosis IV A zu berücksichtigen sind. Die von ihm festgestellten starken Kreuzreaktionen lassen darauf schließen, daß die partialantigenen Beziehungen nicht zwischen jedem Stamm von Yersinia pseudotuberculosis Subtyp IV A und Echericha coli der O-Gruppen 77 und 17 gleichstark ausgeprägt sind. Möglicherweise gibt es weitere schwache serologische Kreuzreaktionen zwischen Echericha coli und Stämmen von Yersinia pseudotuberculosis Typ III und V.

Verschiedene Autoren haben deshalb berechtigte Zweifel, ob der alleinige Nachweis von Antikörpern gegen Yersinia pseudotuberculosis Typ II und IV (möglicherweise auch V und III) die ätiologische Deutung einer enteritischen Erkrankung oder einer akuten Ileitis als einer Yersiniose erlaubt.

Im übrigen wurde auch ein Vorkommen inkompletter Antikörper bei einzelnen Patienten beobachtet (Knapp 1956, Lindemann und Mitarb. 1960).

Nach den bisherigen bakteriologischen und serologischen Untersuchungsergebnissen ist anzunehmen, daß Yersiniose- Infektionen mit Typ II, III, IV und V äußerst selten vorkommen und die appendicitische Verlaufsform in der Regel durch Typ I ausgelöst wird.

Über Infektionen der seltenen Typen II und IV berichteten z.B. Girard und Mitarbeiter 1959, Mollaret 1961, Hnadko und Rodin 1963 und Mair 1968.

Moss und Battle (1941) berichteten über eine Infektion vom Typ III und Knapp (1959) sowie Yamashiro und Mitarb. (1971) beschreiben Infektionen vom Typ V.

V. Diagnostik

1. Erregernachweis

Die uncharakteristische klinische Symptomatik der verschiedenen Verlaufsformen der menschlichen Yersiniose-Erkrankung erlauben nur eine mutmaßliche Diagnosestellung. Es bedarf zur ätiologischen Klärung vielmehr histologischer, mikrobiologischer und serologischer Methoden. Ätiologisch eindeutig geklärt ist eine Yersiniose - Infektion nur durch Isolierung des Erregers aus eingesandtem Untersuchungsmaterial (Blut, Stuhl, Duodenalsaft, mesenterialen Lymphknoten, Peritonealexudat, Resektions- und Sektionsmaterial), während der Nachweis spezifischer Antikörper und das charakteristische histologische Bild ihr Vorliegen sehr wahrscheinlich machen.

a) mikroskopisch-kulturell

Die Stämme sind bei 22 bis 30° beweglich. Die Polkörperchenfärbung ist unregelmäßig und ohne diagnostische Bedeutung (Girard 1942, Van Longhem 1946 u.a.).

Für den kulturellen Erregernachweis bei mischinfiziertem Untersuchungsmaterial eignet sich das Leifson-Agar (Daniëls 1962), außerdem das Selektivmedium für Pasteurellen von Morris (1958). Der Erregernachweis aus dem Stuhl oder anderem mischinfizierten Untersuchungsmaterial gelang bisher nur selten. Knapp (1965) äußert den Verdacht, daß die selten geglückte Isolierung von Yersinia pseudotuberculosis aus dem Stuhl auf einen bisher unbekannten Bakterien-Antagonismus zurückzuführen sei.

b) kulturell-biochemisch

Hier ist besonders die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Yersinia-Arten und den Salmonellen wichtig (Knapp 1960).

Die Untersuchungen der folgenden Tabelle Nr. 5 ermöglichen die Differentialdiagnose:

Tabelle 5:

	Yersinia Pseudo-tuberk.	Yersinia Pestis	Yersinia entora-olitica	Yersinia multo-nida	Yersinia haemoli-tica	Salmo-nella
Beweglichkeit	+	-	+	-	-	+
Melobiose	+	-	-	-	-	(±)
Salicin	+	±	-	-	-	-
Sorbit	±	-	-	+	-	+
Rhamnose	+	-	-	-	-	±
Saccharose	-	-	+	+	+	-
Aesculin	+	+	-	-	-	-
ß-Galaotosi-dase	+	+	+	-	-	-
Urease	+	-	+	-	-	-
H_2S	±	-	-	+	-	+
Indol	-	-	-	+	-	-
PSt-Phage	+	+	-	-	-	-

c) Phagen-Test

Der Phagen-Test verbessert und beschleunigt die Erregerdiagnose (Knapp 1962). Der als "PST-Phage" bezeichnete Phagen-Stamm lysiert (zwar mit unterschiedlicher Stärke) alle bisher geprüften Yersinia-pseudotuberculosis-Stämme Typ I bis V und außerdem noch Pest-Stämme, was aber in Europa aus epidemiologischen Gründen unberücksichtigt bleiben kann (Knapp 1962 und 1963).

d) diagnostischer Tierversuch

Hierbei wird mindestens zwei Meerschweinchen von einer Untersuchungsprobe Material gespritzt. Bei intramusculärer oder subcutaner Injektion von infektiösem Material tritt der Tod nach etwa zwei bis sechs Wochen ein, bei intraperitonealer Injektion nach sieben bis dreißig Tagen. Bei der Sektion findet man die typischen Milz- und Leberveränderungen.

2. serologische Methoden

a) Antigen-Analyse

In der Routinediagnostik werden die von Thal (1954) beschriebenen fünf thermostabilen typenspezifischen O-Antigene der Typen I bis V, das für Yersinia pseudotuberculosis Typ I, II, III und V gemeinsame thermolabile H-Antigen a und das bisher nur bei Typ IV nachgewiesene H-Antigen b bestimmt. Sofern die Stämme in Glattform vorliegen und nicht spontan agglutinieren, kann eine Objektträger- oder Röhrchenagglutination durchgeführt werden.
Serologische Kreuzreaktionen müssen bei der Agglutination der Stämme durch Verwendung abgesättigter Typenseren ausgeschlossen werden.

b) Agglutinationsmethode (Widal)

Der Antikörper-Nachweis im Serum des Patienten ist im Gegensatz zum Erregernachweis aus Stuhl, Urin oder Operationsmaterial nicht schwierig und gelingt mit der Widalschen Reaktion, der Komplementbindungsreaktion und der direkten fluoreszenzserologischen Methode.
Die Präzipitations-Reaktion im Überschichtungs- und Agardiffusionsverfahren besitzt für den Antikörper-Nachweis im Serum erkrankter Menschen keine Bedeutung, da es sich gezeigt hat, daß der präzipitogene Reiz des infizierenden Stammes anscheinend nicht ausreicht, um während der Erkrankung zur Bildung der (in Hyperimmunsera von Kaninchen nachweisbaren) verschiedenen Präzipitine zu führen.

Der Agglutinations-Nachweis im Patientenserum ist z. Z. die wichtigste Laboratoriumsuntersuchung. Sie wurde schon von Saisawa (1913), Bachmann (1922) und Poppe (1928) durchgeführt. Die Autoren stellten jedoch fest, daß es bei der Agglutinationsreaktion häufig zu Spontanagglutinationen kommt, und hielten sie deshalb für nicht so geeignet. Durch weitere Untersuchungen von Schütze (1928), Kauffmann (1933), Brigham und Rettger (1935), Bhatnagar (1940) u. a. wurde gezeigt, daß bei Verwendung von geeignetem Antigen mit der Agglutinationsmethode ein sicherer Nachweis von Antikörpern möglich ist. Mit lebenden oder schonend abgetöteten, aber nicht gekochten Antigenen ist der Nachweis von Agglutininen im Serum der Patienten in der Regel schon beim Auftreten der ersten akuten Krankheitserscheinungen möglich.

c) Komplementbindungsreaktion

Sie ist die zweitwichtigste Sero-Reaktion zum Antikörper-Nachweis, da auch sie häufig durchgeführt wird.

Damperow (1910), Saisawa (1913), Bachmann (1922), Poppe (1928), Zlatogoroff und Mognilewskaja (1928), Stephan (1942), Goret und Mitarb. (1955) wiesen komplementbindende Antikörper in Seren kranker und immunisierter Tiere nach. Systematische Untersuchungen über das Vorkommen komplementbindender Antikörper im menschlichen Serum wurden von Knapp und Steuer (1956) und Vortel und Mitarb. (1958) durchgeführt.

d) direkte fluoreszenzserologische Methode

Diese Methode wird von Karlsson und Thal (1968) beschrieben. Sie bietet gegenüber den bisher beschriebenen Methoden keinen Vorteil; denn auch hier wird die Verwandtschaft zwischen der O-Gruppe II, von Yersinia pseudotuberculosis und der Salmonella-Gruppe B sowie die Verwandtschaft der O-Gruppe IV von Yersinia pseudotuberculosis und der Salmonella-Gruppe A widergespiegelt. Die Reaktionen mit fluoreszierenden Antikörpern waren sowohl mit O- als auch mit OH-Seren der Yersinia pseudotuberculosis gruppenspezifisch. In OH-Seren sind die O-Antikörper aus-

schlaggebend für die Spezifität.
Es treten keine Kreuzreaktionen zwischen Yersinia pestis und Yersinia pseudotuberculosis auf.

e) Mikrohämaglutination

Currie und Mitarbeiter (1966) berichteten über den Nachweis von Yersinia-pseudotuberculosis-Antikörpern mit der Mikrohämagglutination.
Diese Methode hat den Vorteil,daß in kürzester Zeit eine große Anzahl von Seren untersucht werden können und daß nur ganz geringe Mengen Serum benötigt werden.

Kreuzreaktionen wurden mit Yersinia pestis sowie mit Salmonella B- und D-Gruppen in niedriger Verdünnung beobachtet.

f) Objektträgeragglutination

Der Antikörpernachweis durch Objektträgeragglutination (Christiansen 1957, Herrmann 1957, Girard und Mitarb. 1959) kann wegen unsicherer Ergebnisse - Spontanagglutination, Kreuzreaktion - nicht empfohlen werden.

g) indirekte fluoreszenzserologische Methode

Die von Schmidt (1965) beschriebene indirekte fluoreszenzserologische Methode zum Nachweis von Yersinia-pseudotuberculosis-Antikörpern soll sich zur Schnelldiagnostik eignen, da die Resultate schon nach zwei bis drei Stunden vorliegen. Nach Schmidt soll sie die gleiche Spezifität haben wie die Agglutinationsprobe. Die Antikörper-Titer sollen ungefähr gleich hoch ausfallen und darüber hinaus soll die Erkennung von Prozonen bzw. die Erfassung inkompletter Antikörper möglich sein.

In vergleichenden Untersuchungen zwischen der Agglutinationsreaktion und der indirekten fluoreszenzserologischen Methode fanden Sizaret und Mollaret (1968) - im Gegensatz zu Schmidt (1965) -, daß diese Methode nicht serotypenspezifisch ist, da unterschiedliche Antikörpersysteme eine Rolle spielen sollen.

Außerdem stellten sie bei beiden Untersuchungsmethoden große Unterschiede bezüglich der Titerhöhe fest. Sie fordern, daß bei Anwendung der immunfluoreszenzserologischen Methode Seren erst ab einer Verdünnung von 1:200 an mit positiv zu bewerten seien.

Die Autoren bestätigten die Ergebnisse von Schmidt bezüglich der auch hier zu unspezifischen positiven Seroreaktionen führenden antigenen Beziehungen zwischen Yersinia pseudotuberculosis und den verschiedenen Salmonellagruppen.

3. Intrakutantest

Bei dem von Mollaret (1961, 1962) propagierten und schon 1928 von Bachmann an Meerschweinchen versuchten Intrakutantest ist die Spezifität nach Knapp (1960 und 1963) noch nicht ausreichend bewiesen. Außerdem sagen positive Reaktionen nichts darüber aus, ob der Patient zur Zeit krank ist oder früher eine Yersiniose - Infektion durchgemacht hat. Wie Beobachtungen von Mollaret (1961), Baron und Mitarb. (1961) zeigten, schließt ein negatives Testergebnis eine akute Infektion nicht aus. Knapp (1963) fand bei Meerschweinchen, die mit Salmonella typhi bzw. Salmonella schottmuelleri sensibilisiert worden waren, auch positive Hautreaktionen bei Anwendung von Filtraten beschallter Kulturen von Yersinia pseudotuberculosis Typ II und IV. Der Intrakutantest ist also im Tierversuch und beim Menschen nicht typenspezifisch, und er wird oft erst zu spät positiv.

VI. Geschichtliches

Die Entdeckung der Yersiniose wird dem bakteriologischen Jahrzehnt zwischen 1880 und 1890 zugeordnet. 1883 beschrieben Malassez und Vignal als "Tuberculose zoogléique" eine durch kokkoide kulturell nicht näher untersuchte Bakterien ausgelöste Infektion bei Meerschweinchen, die durch Eiter eines an tuberkulöser Meningitis verstorbenen Kindes infiziert worden waren. Nach Mollaret (1960) soll ihr Erreger dem von Pfeiffer be-

schriebenen Bazillus entsprochen haben, weshalb sie in der französischen Literatur als Entdecker der Erreger der Yersiniose angesehen werden.

Ob jedoch diese Infektion der menschlichen Yersiniose entsprach, ist zweifelhaft. Eberth berichtete 1886 über ähnliche als Yersiniose beschriebene Beobachtungen vor allem beim Kaninchen. Untersuchungen von Preisz (1894 und 1896) führten zur klinischen Einengung. Er zeigte, daß die von Nocard (1885/89), Tagari (1890) und Parietti (1890) beschriebenen "Pseudotuberkulosen" denselben Erreger und dasselbe pathologisch -anatomische Bild besaßen.

Pfeiffer gelang 1888/89 erstmals die Isolierung und eingehende Beschreibung dieses aus Meerschweinchen gezüchteten Erregers "Bakterium pseudotuberculosis rodentium".

Obwohl schon wenig später die ersten Yersiniose - Infektionen beim Menschen mitgeteilt wurden, wurden bis 1954 nur 16 ätiologisch gesicherte menschliche Krankheitsfälle in der Weltliteratur veröffentlicht, die vorwiegend den septisch-typhösen, meist tödlichen Verlauf hatten (Albrecht 1910, Lorey 1911, Saisawa 1913, Roman 1916, Neugebauer 1933, Dujardin-Beaumez und Mitarbeiter 1938, Topping und Mitarbeiter 1938, Moss und Beattle 1941, Snyder und Vogel 1943, Hässig und Mitarbeiter 1949, Piechaud 1952, Paul und Weltmann 1934).

Die 1910 von Albrecht berichtete "Enteritis follicularis suppurativa" scheint der erste beschriebene gutartig verlaufene Fall zu sein. Albrecht schilderte ihn als appendicitisartige Erkrankung und äußerte den Verdacht, daß eine latente Yersiniose nach peroraler Keimzufuhr aufgetreten sein könnte. Infektionsquelle soll eine Katze gewesen sein.

In der Folgezeit wurden verschiedentlich Veränderungen der abdominellen Lymphknoten beschrieben (Heusser 1924, Topping und Mitarbeiter 1938, Moss und Beattle 1941). 1952 berichtete Piéchaud von einem zweiten gutartig verlaufenen Fall. Er beschrieb einen Yersinia-pseudotuberculosis-Stamm, der aus einem Lymphknoten eines wegen Appendizitisverdachtes operierten Mädchens gezüchtet worden war.

Maßhoff und Maßhoff und Dölle gingen den Lymphknotenveränderungen nach und veröffentlichten im Jahre 1953 einen Artikel über ein Krankheitsbild, welches sie "abzedierende, reticulocytäre Lymphadenitis" nennen: "Die wesentlichen histologischen Merkmale ... bestehen in einer zunächst knötchenförmigen, dann konfluierenden und sich diffus ausbreitenden reticulocytären Proliferation und einer sich daran anschließenden leucocytären Infiltration, die zur streng umschriebenen Einschmelzung führt. Diese Art entzündlicher Manifestation mit der Bildung eines Produkts, das sich aus Reaktion von lymphknoteneigenen und hämatogenen Zellen zusammensetzt, stempelt diese Form der mesenterialen Lymphadenitis auf jeden Fall unter den entzündlichen Affektionen der visceralen Lymphknoten zu einem besonderen Typ." (Maßhoff und Dölle 1953)

Bei über 800 mesenterialen Lymphknoten, die fast ausschließlich von Jugendlichen stammten, die wegen Appendizitis-Verdachts operiert worden waren, aber bioptisch und histologisch das Bild einer mesenterialen Lymphadenitis zeigten und die in der Zeit von 1939 bis 1952 untersucht worden waren, konnten sie bei 41 diese histologisch charakteristischen Veränderungen finden. Die Autoren bestätigten die auch von anderen Seiten gemachte Beobachtung, daß die Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle in die erste Hälfte des zweiten Lebensjahrzehnts fällt und das männliche Geschlecht stärker betroffen ist als das weibliche. Sie vermuteten eine enterale Eintrittsstelle des Bakteriums und äußerten den Verdacht, daß es sich um eine virusbedingte Lymphadenitis visceraler Form handele. Hörstenbrock (1954) nahm an, daß die abszedierende reticulocytäre Lymphadenitis durch Pilze (Blastomyzeten) hervorgerufen wird.

1954 gelang Knapp der Nachweis von Yersinia pseudotuberculosis aus mesenterialen Lymphknoten. Zusammen mit Maßhoff stellte er der bisher bekannten tödlich ablaufenden septisch-typhösen Verlaufsform der Yersiniose eine zweite gutartige gegenüber, die abszedierende reticulocytäre Lymphadenitis, der damit eine Yersinia-pseudotuberculosis-Infektion zugrunde gelegt wurde. Knapp und Maßhoff (1954) berichteten von 15 Fällen mit Antikörper-Titern zwischen 1:200 und 1:5120 (Widal).

Nachdem nun die Ätiologie einer besonderen Form der mesenterialen Lymphadenitis des Menschen durch den Nachweis von Yersinia pseudotuberculosis geklärt wurde und diese bis dahin unbekannte Infektionskrankheit in zunehmendem Maße beobachtet wurde (1954-1959 in Deutschland 115 Fälle; Knapp 1959), wurde in der Folgezeit dieser Krankheit zunehmend mehr Beachtung geschenkt.
Es wurde versucht, den Infektionsmodus zu klären. Fütterungsversuche mit aus Lymphknoten von Patienten gewonnenen Yersinia-pseudotuberculosis-Stämmen bei Katzen (Goret und Mitarbeiter 1957) und bei Mäusen (Flamm und Kovac 1958 und 1968) ergaben, daß die Infektion mit entsprechenden, für die Yersiniose charakteristischen morphologischen Veränderungen erst nach wiederholter Erregerzufuhr erreicht wurde. In von Knapp durchgeführten Keimfütterungen mit der Magensonde gelang es nicht, Anzeichen für eine primäre Haftung im Darm zu finden (Maßhoff 1962 und 1968). Trotzdem wird auch heute noch der von Graber und Knapp (1955) vertretene enterale Infektionsweg angenommen. Offenbar tritt der Erreger aus der Darmlichtung in die Darmwand invisibel und spurenlos über. Als Infektionsquellen gelten, aber in keinem Fall bewiesen: infiziertes Fleisch, Trinkwasser, Milch (Graber und Knapp 1955, Knapp 1959) oder andere Nahrungsmittel sowie kranke Haustiere. Grancini berichtete 1957 über die Beobachtung eines speziellen oculo-glandulären Syndroms (Parinaud), acht Tage nachdem einem Patienten ein Insekt ins Auge geflogen war, und äußerte die Vermutung, daß die Erkrankung auch durch bestimmte Insekten übertragen wird. Es muß jedoch auch an eine mögliche Inhalation der Keime mit infiziertem Staub oder ihre parenterale Aufnahme durch Verletzungen gedacht werden (Vortel und Mitarbeiter 1958).

Typische Veränderungen nicht nur im Respirationstrakt, sondern auch im Bauchraum können bei Tieren durch aerogene oder intratracheale Infektion ausgelöst werden (Thal und Mitarbeiter 1964, Maßhoff 1962).

Die Pathogenese der menschlichen Yersiniose, die also mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine enterale Infektion zurückzuführen ist, fand verschiedene Interpretationen.

So waren Graber und Knapp (1955) und Graber (1956) der Auffassung, daß die Darmveränderungen (Ileum und Appendix) zusammen mit der regionären Lymphadenitis in Analogie zu den Verhältnissen bei der Tuberkulose einen Primärkomplex darstellen. Demzufolge sollten die Darmveränderungen primär und der Lymphknotenbefall sekundär sein. Für diese Annahme führten sie insbesondere eine typische Lymphangitis als Bindeglied ins Feld. Flamm und Kovac (1958), Lennert (1957 und 1961) sowie Burkhard und Kämmerer (1967) haben sich dieser Deutung angeschlossen.

Eine primäre Auslösung der Ileum- und Appendix-Veränderungen hielt jedoch Maßhoff für nicht bewiesen. Maßhoff (1968) war der Ansicht, daß die enterale oder pseudoappendicitische Verlaufsform der Yersiniose als Allgemeininfektion mit zyklischem Verlauf im Sinne von Höring (1962) gedeutet werden müßte, ähnlich dem Typhus abdominalis. Zwischen beiden Verlaufsformen der menschlichen Yersiniose sollen nur graduelle Unterschiede bestehen. Die im distalen Ileum sich einstellenden entzündlichen Erscheinungen sind demzufolge nicht Ausdruck einer Primärinfektion, sondern Zeichen der Organmanifestation.

Die feingeweblichen Veränderungen wurden dagegen von Pröpper (1962) als Abbild einer Antigen-/Antikörper-Reaktion gedeutet. Beim Überwiegen der antigenen Wirkung soll es zur Ausbildung reticulocytär begrenzter Abszesse kommen, während sich bei Vorherrschen der Antikörperwirkung nur noch Epitheloid-Abszesse entwickeln.

Schließlich deutete Daniëls (1963), der von einer "reticulocytären nekrotisierenden Lymphadenitis ileocoecalis" sprach, Schwellung und Rötung des unteren Ileums als Folge von Lymphwegverschlüssen in den ileocoecalen Lymphknoten. Er vertrat die von Maßhoff (1962, 1968) abgelehnte Beziehung zur Ileitis terminalis (Morbus Crohn).

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Ausgangslage

1. Häufigkeit serologischer Untersuchungen in der Praxis

Die serologischen Untersuchungsmethoden werden heute in zunehmendem Maße angewendet, da die Diagnosestellung durch Erregernachweis nicht bei allen Infektionen leicht gelingt.

Außerdem kann die Serodiagnostik bei unklaren Krankheitsbildern - zumal mit einer geringen Menge Serum eine Vielzahl von Untersuchungen durchgeführt werden kann - wertvolle Hinweise geben.

Da bei einer einmaligen Untersuchung, die einen mittleren bis niedrigen Titer ergeben hat, eine Entscheidung, ob es sich um eine akute Infektion oder einen Resttiter handelt, unmöglich ist, ist die Vornahme von Titerverlaufskontrollen wichtig.

Um festzustellen, wie häufig die KBR auf Yersinia pseudotuberculosis überhaupt durchgeführt wird, wurden die Unterlagen des Berliner Landesmedizinaluntersuchungsamtes und des Medizinaluntersuchungsamtes II durchgesehen. Dabei wurde festgestellt, daß im Landesmedizinaluntersuchungsamt von April 1967 bis April 1973 86 Untersuchungen durchgeführt wurden. Im Medizinaluntersuchungsamt II wurden von Oktober 1966 bis Oktober 1974 146 Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurden insgesamt 18mal Titer zwischen 1:2,5 und 1:20 (ausnahmsweise bis 1:160) festgestellt.

2. Beispielhafte Krankengeschichten

Aus den Unterlagen des Medizinaluntersuchungsamtes II wurden 7 Krankengeschichten ermittelt, die stellvertretend für alle anderen mit positiven KBR-Titern auf Yersinia pseudotuberculosis im folgenden geschildert werden sollen.

Es handelt sich dabei um Patienten, die auf der Infektionsstation des Klinikum Westend der FU Berlin zwischen April 1973 und Dezember 1974 behandelt wurden.

Bei allen diesen Patienten wurden zwecks Abklärung einer Verdachtsdiagnose verschiedene Serumuntersuchungen - unter anderem auch auf Yersinia pseudotuberculosis - durchgeführt.

Die folgende Tabelle Nr. 6 gibt vorab einen Überblick über die bei den Serumuntersuchungen ermittelten Antikörper-Titer

Tabelle 6:

Name	1. Titer	2. Titer	3. Titer	4. Titer	5. Titer	Diagnose
K.B.	1:2,5=3+	1:2,5=neg.	1:2,5=neg.	-	-	Meningitis Tuberculosa
H.N.	1:2,5=2+	1:2,5=neg	-	-	-	Virus-Meningitis
H.O.	1:5=4+	1:2,5=2+	1:2,5=3+	-	-	Chron. Polyarthritis
R.W.	1:20=2+	1:2,5=2+	1:2,5=3+	-	-	Meningo-encephalitis
E.S.	1:20=3+	1:20=4+	1:10=4+	1:2,5=3+		Virus-Meningitis
M.S.	1:80=2+	neg.	-	-	-	Morbus Eals
E.M.	1:160=4+	1:60=4+	1:10=2+	1:20=4+	1:20=+	Yersiniose

a) Krankengeschichten mit Titern von 1:2,5

Die 30jährige Frau K.B. wurde zunächst unter der Verdachtsdiagnose "Hirnprozeß" in die Neurochirurgie des Klinikum Westend eingewiesen.
Aus der Anamnese ist zunächst eine Poliomyelitis im dritten Lebensjahr erwähnenswert. Innerhalb des letzten Jahres waren bei der Patientin zunächst zweimal kurzdauernde anfallartige Kribbelparästhesien (rechte Gesichtshälfte, Oberkörper, rechter Arm) sowie später rechtsbetonte Nacken- und Hinterkopfschmerzen mit Übelkeit und Schwindel aufgetreten. Zuletzt klagte sie dann auch üb Taubheitsgefühl in der linken Körperhemisphäre.

In der Woche vor der stationären Aufnahme der Patientin traten Doppelbilder auf, die Körpertemperatur war auf 39°C erhöht und die BSG auf 12/30 mm n.W. beschleunigt.

Wegen der klinischen Symptomatik sowie der Liquorbefunde (Pandy und Nonne positiv, Zellzahl 470/3 überwiegend Lymphozyten)

erfolgte eine Verlegung auf die Infektionsstation. Dort wurde auf Grund der Anamnese, des klinischen Krankheitsbildes sowie der Liquorbefunde die Diagnose "Meningitis tuberculosa" gestellt. Es wurden Seroreaktionen auf häufig vorkommende Infektionskrankheiten durchgeführt. Eine Übersicht über die Reaktionen mit positivem Ergebnis zeigt die Tabelle 7. Bei der KBR auf Yersinia pseudotuberculosis ergab sich zunächst ein positiver Titer von 1:2,5=3+. Die folgenden Untersuchungen nach sechs Wochen und dann wiederum nach 15 Tagen verliefen negativ.

Das Anlegen von Hohn-Kulturen zum Nachweis der tuberkulösen Genese der Erkrankung wurde irrtümlicherweise unterlassen.

Die Patientin sprach auf die tuberkulostatische Therapie jedoch gut an und konnte nach vier Monaten bei Wohlbefinden entlassen werden.
Der schleichend beginnende Krankheitsverlauf, die klinische Symptomatik, der Liquorbefund und das Ansprechen auf die tuberkulostatische Therapie sind so typisch, daß die Diagnose "Meningitis tuberculosa" trotz fehlenden Bakteriennachweises mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit zutrifft.

Tabelle 7:

Seroreaktion auf	Daten				
	9.11.73	22.11.73	7.1.74	14.1.74	22.1.74
Mumps	1:10	1:20			
Toxoplasmose		HG=4	HG=4		
Influenza Swizerland	1:10	1:10	1:10		
Influenza Hongkong	-	1:40	1:10		
Enteroviren		1:10	1:10		
AHA-Masern	-	-	1:20		
Herpes Simplex	1:5	1:5	-		
Listerien		1:40	1:40	1:20	1:40
Yersinia pseudotuberculosis		1:2,5	-		

Die stationäre Aufnahme der 24jährigen Patienten H.N. erfolgte

mit der Diagnose "fieberhafte Infektion", da sie unter starken Kopfschmerzen und axillären Temperaturen um 38°C litt.

Aus der Vorgeschichte sind an Kinderkrankheiten Masern, Mumps und Röteln zu erwähnen. Außerdem traten im Schulkind-Alter häufig Anginen und 1973 eine Harnweg-Infektion auf.
Bei der klinischen Durchuntersuchung konnten keine weiteren krankhaften Befunde -auch kein Meningismus- erhoben werden. Aufgrund des Liquorbefundes (Nonne = positiv, Pandy = positiv, 998 Zellen, 85 % Lymphozyten wurde jedoch eine Virus-Meningitis angenommen.

Der Zustand der Patientin besserte sich unter symptomatischer Behandlung. Bei den serologischen Untersuchungen auf häufig vorkommende Infektionskrankheiten wurden bei einigen Untersuchungen geringfügig erhöhte Titer festgestellt (siehe Tabelle 8), so auch auf Yersinia pseudotuberculosis ein Titer von 1:2,5=2+. Ein eindeutiger Titeranstieg, der für einen akuten Infekt gesprochen hätte, konnte jedoch bei Kontrollen nicht beobachtet werden. Der Yersinia-pseudotuberculosis-Titer war bei der nach 5 Tagen durchgeführten Kontrolle sogar negativ.

Tabelle 8:

Seroreaktion auf	Daten				
	25.1.74	28.1.74	30.1.74	8.2.74	13.2.74
Mumps	1:10	1:5			1:2
Influenza Swizerland	1:20	1:10			1:10
Influenza Hongkong	-	-			1:10
Parainfluenza	1:10	1:10			
Enteroviren	1:40	1:40			
Röteln	1:32		1:64	1:64	
Coxsackie Typ B_3	1:32				
Herpes Simplex	1:5=4	-	-		

In den beiden geschilderten Krankheitsfällen könnte es sich bei dem einmalig positiven Yersinia-pseudotuberculosis-Titer eventuell um einen sehr niedrigen Resttiter oder um ein falsches positives Ergebnis aufgrund von methodischen Fehlern oder um eine Mitreaktion bei andersartiger Infektionskrankheit handeln.

b) Krankengeschichten mit Titern von 1:5 bis 1:20

Der 35jährige Patient H.O. wurde unter unklarer Diagnose im Klinikum Westend untersucht.
Die Anamnese ergibt an Kinderkrankheiten Keuchhusten, Nasendyphtherie, Scharlach, Masern, Windpocken, Mumps, außerdem Typhus abdominalis, rezidivierende Anginen, Neigung zu Lymphadenitis und spastischer Bronchitis. 1960-1963 leidet der Patient an mit heftigen Tenismen einhergehendem ständigem Durchfall, 1967 an ausgeprägter Gastroenteritis. 1973 treten erstmals Schwellungen des rechten Vorfußes auf, 1974 Rezidiv. Im Februar 1975 werden bei einer Augenuntersuchung kleinere Blutungen festgestellt. Seit März 1975 treten Gelenkbeschwerden (rechtes Ellenbogengelenk, linkes Kniegelenk, linkes Schultergelenk) auf.

In der Klinik wurde die Verdachtsdiagnose "chronische Polyarthritis" gestellt. Serumuntersuchungen auf Ornithose, Q-Fieber, Mumps, Herpes, M. Swizerland und Influenza A_2 Hongkong, M. parainfluenza, Enteroviren, Listerien, M. Bang, Leptospirose, Tularämie, Varicellen, Typhus und Paratyphus hatten negative Ergebnisse.

Lediglich der KBR-Titer auf Yersinia pseudotuberculosis war auf 1:5=4 erhöht. Bei Kontrolluntersuchungen nach 10 Tagen betrug der Titer 1:2,5=2 und nach 6 Monaten 1:2,5=3.

Die erhöhten KBR-Titer könnte man einer vor längerer Zeit durchgemachten Yersiniose zuschreiben. Andererseits wurde der Nachweis der komplementbindenden Antikörper mit einem Mischantigen der Typen I bis V durchgeführt. Wie schon beschrieben, bestehen Partialantigengemeinschaften zwischen den Salmonella B- und D-Untergruppen und Yersinia pseudotuberculosis Typ II und IV und können zu Kreuzreaktionen bei der Serodiagnostik führen.
So besteht die Möglichkeit, daß - falls die anamnestisch festgestellten häufigen gastrointestinalen Beschwerden des Patienten teilweise durch Salmonellen der B- und D-Gruppe hervorgerufen worden sein sollten - es sich auch um einen Resttiter einer Salmonellose gehandelt haben kann.

Der 23jährige Patient R.W. wurde zunächst auf die Neurochirurgie eingewiesen, kam dann aber mit Verdacht auf Meningoencephalitis auf die Infektionsstation.

Aus der Anamnese sind die Kinderkrankheiten Masern und Mumps zu erwähnen sowie ein Ulcus duodeni, an dem der Patient 1971 erkrankte.

Bei der stationären Aufnahme war der Patient tief somnolent und sehr unruhig. Es bestanden ein deutlicher Meningismus mit Nackensteifigkeit sowie positive Kernig- und Brudzinski-Zeichen. Bei der sofort durchgeführten Lumbalpunktion wurden im Liquor zunächst 65/3 Zellen (meist Lymphozyten), drei Tage später dann 309/3 Zellen (überwiegend Lymphozyten) gefunden.

Da es fraglich war, ob die Genese der Meningoencephalitis viral oder tuberkulös war, wurden serologische Untersuchungen auf häufig vorkommende Infektionskrankheiten durchgeführt (Tabelle Nr. 9). Dabei wurde eine positive KBR für Adenoviren auch bei über 1280facher Verdünnung festgestellt, die auch während der gesamten Erkrankungsdauer in der Höhe konstant blieb. So konnte mit gewisser Wahrscheinlichkeit eine Virusgenese angenommen werden.

Die KBR auf Yersinia pseudotuberculosis betrug anfangs 1:20=2, nach 5 Tagen 1:2,5=2 und nach weiteren 7 Tagen 1:2,5=3.

Wenn auch die Virusgenese der Erkrankung sehr wahrscheinlich ist, könnte der Titerverlauf doch auch auf das Ende einer Yersiniose - Infektion hinweisen. Schmidt (1960) beschreibt einen Fall von Meningoencephalitis, der durch Yersinia pseudotuberculosis vom Typ I und Typ V hervorgerufen worden war. Andererseits muß bei diesen niedrigen Titern auch an eine unspezifische Mitreaktion gedacht werden.

Tabelle 9:

Seroreaktion auf	Datum				
	26.3.74	2.4.74	9.4.74	16.4.74	24.4.74
Adenoviren	1:1280	1:1280	1:1280	1:1280	
Yersinia pseudotuberculosis	1:20		1:2,5+	1:2,5	
Herpes Zoster	1:40	1:40	1:40	1:80	
Mykoplasmen	1:10	1:20	1:20	-	1:10

Seroreaktion auf	Datum				
	26.3.74	2.4.74	9.4.74	16.4.74	24.4.74
AHA-Masern	1:80		1:80		1:80
AHA-Röteln	1:64		1:32		1:128
Mumps		1:5			
Herpes simplex	1:5	1:5	1:5	1:5	1:10
Ornithose	-	-		1:10	

Die 30jährige Patientin E.S. wurde wegen Verdachts auf Meningitis auf die Infektionsstation eingewiesen.

Aus der Anamnese ist erwähnenswert, daß sie 1972 eine Pyelonephritis und 1973 eine Pleuritis hatte. 1974 wurde anläßlich einer Appendektomie eine positive WAR festgestellt.

Bei der stationären Aufnahme der Patientin bestanden Nackensteifigkeit, positives Kniekußphänomen, positive Kernig- und Brudzinski-Zeichen sowie Licht- und Geräuschempfindlichkeit und starke, auf Analgetika nicht ansprechende Kopfschmerzen.

Bei der am Aufnahmetag durchgeführten Lumbalpunktion war die Zellzahl auf 174/3 Zellen - vor allem Segmentkernige - erhöht. Der Liquoreiweißgehalt betrug 118 mg%.

Es wurden serologische Untersuchungen auf häufig vorkommende Infektionskrankheiten durchgeführt.

Die Tabelle 10 zeigt alle diejenigen Untersuchungen, bei denen positive Titer gefunden wurden. Bemerkenswerterweise wurde bei der KBR auf Yersinia pseudotuberculosis ein Titer von 1:10=2 gefunden. Bei der Titerverlaufskontrolle ergab sich nach 7 Tagen ein Titer von 1:20=4 und nach weiteren 7 Tagen ein Titer von 1:20=3. Bei der letzten Kontrolle nach weiteren 14 Tagen betrug der Titer nur noch 1:2,5=3.

Dieser Titeranstieg um eine Stufe kann jedoch noch nicht als signifikant gewertet werden, so daß die Annahme einer Yersiniose nicht gerechtfertigt wäre.

Hingegen ergab die Titerverlaufskontrolle bei den $ECHO_{30}$-Viren einen signifikanten Titeranstieg. Außerdem gelang die Anzüch-

tung der $ECHO_{30}$-Viren, so daß die Annahme einer Virusmeningitis gerechtfertigt war.

Tabelle 10:

Seroreaktion auf	Datum				
	22.8.74	29.8.74	5.9.74	19.9.74	4.10.74
Herpes Zoster	1:10				
Herpes simplex	1:10				
Mumps	1:5				
Parainfluenza	1:10				
Adenoviren	1:20				
$ECHO_{30}$-Viren	1:32		1:128		1:256
Yersinia pseudotuberculosis	1:10	1:20	1:20	1:2,5	

c) Krankengeschichten mit Titern von 1:80 bis 1:160

Der 29jährige Patient M.S. wurde mit der Diagnose einer Netzhautablösung in die Augenklinik des Klinikum Westend eingewiesen. Dort wurde die Diagnose Morbus Eals (Periphlebitis retinae) gestellt.
Wegen der unklaren Ätiologie dieser Erkrankung - es werden Zusammenhänge mit Tbc und multipler Sklerose diskutiert - und um andere Krankheiten auszuschließen, wurden serologische Untersuchungen auf Ornithose, Mumps, Herpes, Varizellen, Q-Fieber, Enteroviren, Listerien, Leptospirose, M. influenzae und M. parainfluenzae, Toxoplasmose, Echinokokken, Lues und Yersiniose durchgeführt.

Dabei ergab sich nur bei der Untersuchung auf Yersinia pseudotuberculosis ein positiver Titer von 1:80. Bei der zweiten, sieben Wochen später durchgeführten Serumuntersuchung wurden keine Antikörper mehr nachgewiesen. Obwohl ein KBR-Titer von 1:80 recht hoch ist, kann bei einem einmalig positiven Titer nicht entschieden werden, ob es sich um eine akute Erkrankung oder um eine länger zurückliegende Yersinia-pseudotuberculosis-Infektion handelt.

Aus der Literatur sind Zusammenhänge zwischen Morbus Eals und Yersinia pseudotuberculosis nicht bekannt.

Der 35jährige Patient E.M. kam mit der Diagnose "Fieberschübe unklarer Genese" zur Aufnahme.
Zur Vorgeschichte gab der Patient an: Mumps, Windpocken, Scharlach, Keuchhusten und Röteln als Kinderkrankheiten, 1952 ein Ikterus, 1953 toxische Myocarditis (die auf eine Tonsillitis zurückgeführt wurde), 1971 Angina pectoris.

19 Tage vor Einlieferung in die Klinik hatte der Patient beim Reinigen seines Aquariums Wasser verschluckt. Seitdem klagte er über Halskratzen, Fieber und allgemeine Ermüdung.

Da der Patient mit septischem Temperaturverlauf und einer Tachykardie eingeliefert wurde, wurde zunächst ein Myokarditis vermutet. Nachdem die Tachykardie in eine Bradykardie umgeschlagen war und das EKG sowie das RÖ-Thorax-Bild keinen Anhalt für eine Myokarditis boten und auch die Herdsuche erfolglos blieb, wurde diese Diagnose fallengelassen. Da der Patient sich trotz des recht hohen Fiebers in gutem Allgemeinzustand befand, wurde der Verdacht auf Tularaemie, M. Bang, Listeriose sowie Pseudotuberkulose ausgesprochen. Serumuntersuchungen auf Ornithose, Mykoplasmen, M. influenzae, M. parainfluenzae und Enteroviren sowie die Gruber-Widal-Reaktion, der Paul-Bunnell-Test und die WAR verliefen negativ.

Lediglich die KBR auf Yersinia pseudotuberculosis zeigte bei der ersten Blutabnahme einen Titer von über 1:160 der Serumverdünnung. Bei der weiteren Verlaufskontrolle zeigte sich nach 6 Tagen ein Titer von über 1:60, nach weiteren 8 Tagen ein Titer von 1:10=2. Die beiden letzten Kontrollen nach weiteren 12 und weiteren 9 Tagen ergaben Titer von 1:20=4 bzw. 1:20=3.

Die Lymphangio-Lymphadenographie ergab folgenden Befund: Deformierte Lymphgefäße am Übergang vom inguinalen zum iliacal externen Bereich rechts sowie vereinzelt rechts paralumbal, außerdem vergrößerte retroperitoneale Lymphknoten. Diese Befunde könnten als reaktive Hyperplasie, aber auch als entzündliche Veränderungen gedeutet werden. Eine weitere Bestätigung der Diagnose gelang nicht. Die Blutkulturen zum Nachweis von Yersinia pseudotuberculosis mißlangen wegen der schlechten Anzüchtbarkeit des Erregers. Die Entnahme von Lymphknoten gelang nicht,

weil kein eindeutig vergrößerter oberflächlicher Lymphknoten nachweisbar war.

Obwohl die Genese der Erkrankung nicht eindeutig bewiesen wurde, handelte es sich aufgrund des klinischen Bildes und der hohen Titer mit großer Warscheinlichkeit um eine Yersiniose vom septisch-typhösen Typ.

Die geschilderten Krankengeschichten werfen die Frage auf, ob bei klinisch unklaren Krankheitsbildern gegebenenfalls auch derartig niedrige KBR-Titer mit der Erkrankung des Patienten in Zusammenhang gebracht werden können oder ob solche Titer allein unter dem Aspekt des Durchseuchungsgrades der Bevölkerung mit Yersinia pseudotuberculosis zu erklären sind.

Die nun folgenden eigenen Untersuchungen sollen versuchen, diese Fragen zu klären.

II. Methodik der eigenen Untersuchung

1. Zusammensetzung des Probandenguts

Von Oktober 1973 bis April 1975 wurden in Berlin (West) für diese Arbeit Seren von insgesamt 185 Probanden beiderlei Geschlechts (71 weiblich, 114 männlich) auf Antikörper gegen Yersinia pseudotuberculosis untersucht.

Das Probandengut setzt sich nach ausgeübter Tätigkeit wie folgt zusammen:

Beruf	Anzahl	%
Medizinstudenten der FU Berlin	26	14
Zahnmedizinstudenten der FU Berlin	91	49
Krankenschwestern der FU Berlin	14	8
Ärzte der FU Berlin	9	5
Schüler	15	8
Zuckerpatienten einer internistischen Praxis in Berlin-Tempelhof (Rentner)	19	10
Sonstige	11	6
	185	100

Tabelle Nr. 11

Anamnestisch wurde festgestellt, ob die Probanden
1. Tierkontakt hatten (48 Personen = 26 %)
2. sich z. Z. gesund fühlten (185 Personen).

Die nachfolgende Tabelle 12 zeigt die Verteilung der Probanden nach Alter und Geschlecht.

Tabelle 12: Übersicht über die Zusammensetzung der Probanden nach Alter und Geschlecht

Altersgruppe	Gesamtzahl	weibl.Anteil	männl.Anteil
1-10	12	6	6
11-20	5	1	4
21-30	93	29	64
31-40	14	6	8
41-50	9	5	4
51-60	21	8	13
61-70	18	11	7
71-80	13	5	8
1-80	185	71	114

2. Materialentnahme

Den Probanden wurde 5 ml Venenblut abgenommen.
Zur Untersuchung auf komplementbindende Antikörper wurde dem Berliner Medizinaluntersuchungsamt II Vollblut eingesandt, das möglichst nur wenige Stunden alt war und bis dahin im Kühlschrank bei + 4°C aufbewahrt worden war.

Die Blutentnahme und Untersuchung wurde zwecks Titerverlaufskontrolle nach 8 bis 10 Tagen wiederholt.

Bei den Probanden, bei denen die erste KBR positiv ausgefallen war, wurde bei der zweiten Blutentnahme 10 ml Venenblut abgenommen. Davon wurden 5 ml wie oben beschrieben zur KBR verwendet, das restliche Blut wurde zentrifugiert. Das gewonnene Serum wurde eingefroren und bei -18°C aufbewahrt.

Sämtliche eingefrorenen Seren wurden dann beim Robert-Koch-Institut auf Agglutinine gegen Yersinia pseudotuberculosis

untersucht.

Um Fehler auszuschalten, die sich durch das Einfrieren hätten ergeben können, wurde diesen Probanden nach 8 Wochen nochmals Blut abgenommen und das Serum sofort dem Robert-Koch-Institut zwecks Untersuchung zugestellt.

3. Serologische Untersuchungsmethoden

a) Durchführung der KBR

Die KBR wurde im Medizinaluntersuchungsamt II in der von Kolmer 1951 beschriebenen Art mit Kältebindung über 16 Stunden bei +4°C durchgeführt. Das verwendete Mischantigen wurde im Medizinaluntersuchungsamt selbst hergestellt unter Verwendung folgender Yersinia-pseudotuberculosis-Stämme:

Stamm 1	Typ I A
Stamm 2	Typ I A
Stamm 16	Typ II A
Stamm 43	Typ III
Stamm 32	Typ IV A
Stamm Nielson	Typ IV
Stamm 25	Typ V

Die einzelnen Stämme werden als Stichkultur in einem Hochschichtagar bei +4°C aufbewahrt. Zur Antigenherstellung werden von dort Blutplatten beimpft.

Von den Blutplattenkulturen werden Glycerin-Schrägagarröhrchen beimpft und 24 Stunden lang bei +37°C im Brutschrank bebrütet. Danach wird der dichte Kolonierasen mit NaCl-Chinosollösung (1 %) abgeschwemmt und in einen Kolben gefüllt. Die Lösung wird im Wasserbad bei 80°C eine halbe Stunde erhitzt, um die Bakterien abzutöten.

Danach wird die Flüssigkeit homogenisiert, dann zentrifugiert und vom Bodensatz abgegossen. Nun wird durch Mischen der Stämme das Mischantigen hergestellt. Durch Titration mit einem bekannten positiven Serum wird die geeignete Verdünnung für die KBR festgestellt.

Saisawa (1913) und Bachmann (1922) versuchten als erste, die KBR zur Yersinia-pseudotuberculosis-Diagnose heranzuziehen. In der Folgezeit beschäftigten sich weitere Forscher mit der Zuverlässigkeit der KBR bei der Yersinia-pseudotuberculosis-Diagnose (Stephan 1942, Vortel und Mitarbeiter 1958, Knapp und Steuer 1956, Knapp 1959).

Die zu untersuchenden Seren wurden in einer Verdünnung von 1:2,5, 1:5, 1:10, 1:20, 1:40 usw. angesetzt, um den Endtiter zu bestimmen. Die Beurteilung erfolgt visuell und zwar so, daß die Verdünnungsstufe als positiv gewertet wird, bei der die Hämolysehemmung vollständig ist (=4), bzw. die darauffolgende Verdünnungsstufe, bei der wenigstens eine 50 %ige Hämolyschemmung (=2) zu erkennen ist. Die Bewertung erfolgte demnach:

vollkommene Hämolyse	=neg
ca. 25 %ige Hämolysehemmung	=1
ca. 50 %ige Hämolysehemmung	=2
ca. 75 %ige Hämolysehemmung	=3
völlige Hämolysehemmung	=4

b) Agglutinationsreaktion

Die Agglutinationsreaktion wurde im berliner Robert-Koch-Institut durchgeführt.Es wurden die gleichen Stämme zur Antigenherstellung benutzt wie bei der KBR.

Die Herstellung des Antigens erfolgte folgendermaßen: Normale Agar-Platten werden beimpft und zwei Tage bei 30°C bebrütet. Der Kolonierasen wird mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt, auf Widaldichte eingestellt und mit Formalin versetzt, so daß eine 0,5 %ige Formalin-NaCl-Abschwemmung entsteht. Diese Lösung kommt 2 Stunden bei 37°C in den Brutschrank. Auf Agarplatten, die 2 Tage bei 30°C in den Brutschrank kommen, wird dann nochmals getestet, ob auch alle Bakterien abgetötet sind. Dann wird mit der Antigen-Lösung die übliche Agglutinationsreaktion durchgeführt, beginnend mit einer Serumverdünnung von 1:10. Im Gegensatz zur KBR wird hier kein Mischantigen hergestellt, sondern die Reaktion wird mit jedem Bakterienstamm einzeln durchgeführt.

III. Untersuchungsergebnisse

Bei der Untersuchung von 185 Seren mit Hilfe der KBR wurden Titerverlaufskontrollen mit folgenden Ergebnissen durchgeführt:

Bei sechs Patienten wurden einmalig positive Titer zwischen 1:2,5 und 1:20 festgestellt.

Bei sechs Patienten wurden mehrfach positive Titer zwischen 1:2,5 und 1:20 festgestellt.

Bei zwei Patienten wurden zwar Titer von 1:5 bzw. 1:20 festgestellt, es konnten jedoch keine weiteren Verlaufskontrollen durchgeführt werden.

Eine genaue Übersicht geben die folgenden Tabellen Nr. 13, 14, 15.

Tabelle 13: Patienten mit einmalig positivem Titer

Lfd.Nr.	Name	Alter	Geschl.	Titer	neg. Titer	Tierkontakt
31	H.B.	22	w	1:2,5=2	1	-
75	L.H.	26	m	1:2,5=2	1	-
140	L.R.	55	m	1:2,5=3	1	-
182	S.H.	78	m	1:2,5=3	1	-
175	L.K.	72	m	1:2,5=2	2	-
171	K.F.	70	m	1:20=2	1	Hund

Tabelle 14: Patienten mit mehrfach positivem Titer

Lfd.Nr.	Name	Alter	Geschl.	Titer	Titer	Titer	Tierkontakt
102	H.R.	29	m	1:2,5=2	1:2,5=2	1:2,5=3	-
112	I.B.	31	w	1:2,5=3	1:2,5=4	1:2,5=4	-
109	E.G.	30	m	1:5=2	1:2,5=3	1:2,5=3	Katze
179	L.K.	76	m	1:5=4	1:5=4	1:5=3	-
24	G.R.	24	w	1:5=4	1:2,5=4	1:2,5=3	-
115	A.W.	34	m	1:20=2	1:10=4	1:10=4	-

Tabelle 15: Patienten mit positivem Titer (ohne weitere Verlaufskontrolle)

Lfd.Nr.	Name	Alter	Geschl.	Titer	Tierkontakt
97	S.A.	28	w	1:5=4	-
146	S.F.	59	m	1:20=2	Hund

Die folgende Tabelle Nr. 16 gibt einen vergleichenden Überblick über die Häufigkeit von Tierkontakten der Probanden mit positiver KBR, aller Probanden sowie der Probandengruppe mit positiven und der mit negativen KBR-Titern. Sie zeigt, daß die Tierkontakte annähernd gleichmäßig verteilt sind.

Tabelle 16: Tierkontakte

Anzahl	Probandengruppe	Anzahl der Tierkontakte	Tierkontakte in %
185	alle Probanden	48	26
13	Probanden mit pos. KBR	3	23
172	Probanden mit neg. KBR	45	26

D. DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Knapp und Steuer (1956) beobachteten bei ihren Untersuchungen positive KBR-Titer von 1:4 bis 1:160 der Serenverdünnung bei an Yersiniose erkrankten Personen. Die Diagnosen waren durch klinisches Bild, histologischen Befund bzw. Erregernachweis gesichert.

Vortel und Mitarbeiter (1958) wiesen bei an Yersinia pseudotuberculosis erkrankten Personen (histologisch gesichert) komplementbindende Antikörper mit Titern zwischen 1:17 bis 1:256 nach.

Vergleicht man diese Titer mit den Titern meiner eigenen Untersuchung, stellt man eine erhebliche Differenz fest. Dies ist leicht dadurch zu erklären, daß die Autoren Titer von akut

Kranken angeben, während sich die hier untersuchten Probanden gesund fühlten. Daher sind niedrige Titer zu erwarten gewesen; denn es kann sich nur um Resttiter einer vor längerer Zeit durchgemachten Yersiniose oder um den Beginn einer solchen handeln. Besonders zu unterstreichen ist, daß es bei den Titerverlaufskontrollen - wie aus den Tabellen Nr. 13 und 14 ersichtlich - zu keinem signifikanten Titeranstieg oder -abfall kam.

Die Tabellen ergeben ferner, daß bei 13 Personen die erste Untersuchung der Probanden positiv ausfiel (das sind 7 %).

Bei der zweiten Untersuchung waren nur noch 6 positive Titer festzustellen.
Legt man die 6 Probanden mit zweifach positivem Titer zugrunde, beträgt die Durchseuchung, die mit Hilfe der KBR festgestellt wurde, 3,2 %.

Vortel und Mitarbeiter (1958) wiesen bei der Untersuchung von 600 Seren, die mit verschiedenen Diagnosen eingesandt worden waren, in drei Fällen komplementbindende Antikörper gegen Yersinia pseudotuberculosis nach. Das ergibt eine Durchseuchung des betreffenden Untersuchungsmaterials von 0,5 %. Schmidt (1960) untersuchte 509 Seren, die teils von Gesunden und teils von an unterschiedlichen Erkrankungen leidenden Personen stammten, auf für Yersinia pseudotuberculosis spezifische agglutinierende Antikörper mit Hilfe der Widalschen Methode. Er stellte dabei eine äußerst geringe Durchseuchung fest: es reagierten sechs Seren mit dem Antigen-Typ I und fünf Seren mit dem Antigen-Typ V. Da nachträglich festgestellt wurde, daß zwei Seren von an Yersiniose erkrankten Personen stammten, bleiben noch neun positive Befunde übrig (Titer zwischen 1:20 und 1:160), die unter dem Aspekt der latenten Durchseuchung diskutiert werden könnten. Dies entspricht einer Durchseuchung von 1,7 %.

Die in dem in dieser Arbeit untersuchten Probandengut festgestellte Durchseuchung liegt damit etwas über dem von obigen Autoren an ihrem Untersuchungsmaterial festgestellten Durchseuchungsgrad.

Dies kann den Grund haben, daß die hiesige Untersuchungsmethode - wie schon beschrieben - mit einem Mischantigen der Typen I bis V durchgeführt wurde. Wie schon früher erwähnt, sind durch die partialantigenen Beziehungen der Yersinia-pseudotuberculosis-Stämme Typ II und IV zu den Salmonellen der B- und D-Untergruppen Kreuzreaktionen möglich. So ist es nicht auszuschließen, daß teilweise auch solche Salmonellen nachgewiesen wurden.

Eine etwas überdurchschnittliche Durchseuchung war auch deshalb zu erwarten,weil das Probandengut sich überwiegend aus in medizinischen Berufen tätigen Personen zusammensetzt, bei denen die Gefahr von Infektionen höher als normal einzuschätzen ist.

Unter Berücksichtigung dieser vier Punkte scheint das Untersuchungsergebnis sich innerhalb der in der Literatur beschriebenen Bandbreite zu bewegen.

Zum Vergleich sei die mit Hilfe der KBR festgestellte Durchseuchung bei einigen anderen Infektionskrankheiten in Berlin (West) aufgeführt:

Ornithose	26,6 %	(Rumpf 1970)
Herpes simplex	61,0 %	(Rühl 1968)
Mycoplasma pneumoniae	16,2 % (17,2 %)	(Schoen 1974, Sage 1974)
Toxoplasmose	8,9 % (SFT 72,6 %)	(Putzmann 1971)

In der Literatur ist die Zuverlässigkeit der KBR nicht unumstritten.
Vortel und Mitarbeiter (1958) wiesen mit Hilfe der KBR in neun von zehn Fällen von histologisch gesicherten Yersinä-pseudotuberculosis Erkrankungen spezifische komplementbindende Antikörper nach und bestätigten die Zuverlässigkeit der KBR außerdem an 600 Seren, die mit verschiedenen Diagnosen eingesandt worden waren. Im Gegensatz zu Knapp und Steuer (1956) ziehen sie die KBR der Agglutinationsreaktion vor. Denn nach ihrer Ansicht richten sich die Agglutinine von Yersinia pseudotuberculosis - wenn auch in geringem Maße - auch gegen Yersinia multocidia.

In den Untersuchungen von Knapp und Steuer (1956) wurde dagegen festgestellt, daß komplementbindende Antikörper nicht in allen Patienten-Seren mit positivem Agglutinintiter nachzuweisen waren.

Sofern der Nachweis gelang, war der KBR-Titer immer in der Höhe unter dem Agglutinintiter. Außerdem konnte bei hohem wie auch bei niedrigem Agglutinintiter die KBR positiv oder negativ sein, so daß keine Beziehungen zwischen KBR und Agglutinationsreaktion in den Titerhöhen zu erkennen waren.
Es wurden jedoch keine positiven KBR-Titer bei negativer Agglutinationsreaktion gefunden.

Die Autoren führten diese Ergebnisse darauf zurück, daß komplementbindende Antikörper nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit auftreten wie agglutinierende Antikörper. Sie ziehen deshalb die Erfassung spezifischer agglutinierender Antikörper mit der Widalschen Probe dem Nachweis komplementbindender Antikörper mit Hilfe der KBR vor.
Die Untersuchung von 35 Patienten-Seren mit positivem Agglutinintiter zwischen 1:160 und 1:5120 ergab bei der Kontrolle mit der KBR:

Anzahl der Seren	Untersuchungsergebnis
14	neg. KBR
13	Titer 1:4 bis 1:20
8	Titer 1:40 bis 1:160

Während der Yersiniose Erkrankung treten bei der Agglutinationsreaktion Titer zwischen 1:80 bis 1:12800, in der Regel zwischen 1:160 bis 1:640 der Serenverdünnung auf (Schmidt 1960; Knapp 1964 und 1968).

Kuhlmann und Herrmann (1955) hielten Titer ab der Serenverdünnung von 1:40 für verdächtig und von 1:80 für positiv.

Hecker (1957) berichtete von Titern zwischen 1:20 bis 1:80 bei Patienten, deren mesenteriale Lymphknoten histologisch das Bild einer abszedierenden reticulären Lymphadenitis boten. König und Maurath (1957) sowie Knapp (1959) berichteten von Ausnahmefällen, bei denen im Anfang der Erkrankung oder auch während des Krankheitsverlaufs keine Agglutinine nachweisbar waren.

Hudemann und Ezold (1969) bewerteten bei Neuerkrankungen Titer von 1:160 und höher als positiv und Titer von 1:80 als zweifelhaft. Titer von 1:40 kommen bei Gesunden als latente Durch-

seuchung vor.

Herrmann (1957) fand Titer von 1 : 20 und 1 : 40 auch bei Gesunden. Viele Autoren schrieben diese Titer auch methodischen Fehlern zu (Kuhlmann und Herrmann 1955, Mollaret 1960).

3. Überprüfung anhand der Agglutinationsreaktion

Aufgrund der geschilderten Untersuchungen sollte nun die Zuverlässigkeit der positiven KBR-Ergebnisse mit Hilfe der Agglutinationsreaktion überprüft werden. Dazu wurde bei den Patienten mit mehrfach positiven KBR-Titern das Blut noch einmal mit der Agglutinationsreaktion nachuntersucht. Dabei konnten in einem der Seren spezifische agglutinierende Antikörper gegen Yersinia pseudotuberculosis nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse zeigt die nachfolgende Tabelle 17.

Tabelle 17:

Lfd.Nr.	Name	Höchster KBR-Titer	Erste Aggl. Reaktion (eingefrorenes S.)	Zweite Aggl. Reaktion (frisches S.)
112	I.B.	1:2,5=3	neg.	neg.
102	H.R.	1:5=2	neg.	neg.
109	E.G.	1:5=2	-	pos. (Typ IV 1:80) (Typ II 1:4)
24	G.R.	1:5=4	neg.	neg.
146	S.F.	1:5=4	neg.	neg.
115	A.W.	1:20=2	neg.	neg.

Bei dem Probanden E.G. wurde das Serum wegen der partialantigenen Beziehungen zwischen Yersinia pseudotuberculosis Typ II und Typ IV zu Salmonellen der B- und D-Gruppe auch noch auf Antikörper gegen Teststämme der genannten Serogruppen untersucht:

Salmonella paratyphi B (O)		neg.	
Salmonella paratyphi B (H)		neg.	
Salmonella paratyphi C (H)	1:40	pos. (flock. Agg.)	Gruppe C
Salmonella typhimurium	1:80	pos. (flock. Agg.)	Gruppe B
Salmonella typhi (O)		neg.	
Salmonella typhi (H)		neg.	
Salmonella enteritidis		neg.	

Dieser Untersuchungsbefund läßt an zurückliegende Infektionen mit Erregern der Salmonella B- und C-Gruppe denken. Weitere Teilantigemeinschaften zwischen den Salmonellen und Yersinia pseudotuberculosis - insbesondere zu Salmonellen der Gruppe D - konnten nicht aufgedeckt werden.

Knapp und Steuer (1956) wiesen komplementbindende Antikörper nur dann nach, wenn auch die Widalsche Reaktion positiv ausgefallen war.
Im Gegensatz dazu wurde in dieser Zusammenstellung festgestellt, daß sogar bei mehrfach positiver KBR in der Titerverlaufskontrolle die Widalsche Reaktion negativ ausfallen kann.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse scheint es empfehlenswert zu sein, negative und positive KBR-Titer zumindest dann, wenn nach dem klinischen Krankheitsbild eine Yersiniose nicht auszuschließen ist, mit der Widalschen Methode zu überprüfen.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Zunächst werden in dieser Arbeit Krankheitsfälle geschildert, bei denen sich im Rahmen von Serumuntersuchungen zwecks Abklärung einer Verdachtsdiagnose unter anderem auch positive KBR-Titer auf Yersioniose ergeben hatten.

Bei der anschließenden Untersuchung von 185 Seren von gesunden Personen beiderlei Geschlechts im Alter von 3 bis 80 Jahren auf spezifische komplementbindende Antikörper mit Hilfe der

Komplementbindungsreaktion in der Modifizierung nach Kolmer gegen Yersinia pseudotuberculosis wurde eine Durchseuchung von 3,7 % ermittelt.

Dies deckt sich ungefähr mit den Zahlen in der Literatur.

Bei Untersuchungen der KBR-positiven Seren mit der Widalschen Methode konnten in einem Falle agglutinierende Antikörper nachgewiesen werden.
Bei einem Probanden ließen sich in der Agglutinationsreaktion Antikörper gegen Salmonellen der Gruppe B und C nachweisen, so daß an derartige zurückliegende Infektionen gedacht werden muß.

F. EINZELAUFSTELLUNG DER UNTERSUCHTEN PERSONEN

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Datum	Tit.	Datum	Tit.	Tiere
1	K.A.	3	w	18.10.73	-	25.10.73	-	-
2	G.C.	6	m	18.10.73	-	25.10.73	-	-
3	G.B.	6	m	18.10.73	-	28.10.73	-	-
4	S.A.	7	m	23.10.73	-	2. 11.73	-	-
5	K.C.	7	w	18.10.73	-	25.10.73	-	-
6	A.B.	7	w	30.11.73	-	7.12.73	-	-
7	R.G.	7	m	16.11.73	-	26.11.73	-	-
8	W.I.	7	w	16.11.73	-	26. 3.73	-	-
9	G.K.	9	m	30.11.73	-	7.12.73	-	-
10	L.P.	9	w	16.11.73	-	26.11.73	-	-
11	B.I.	9	w	16.11.73	-	26.11.73	-	-
12	W.G.	10	m	18.10.73	-	5.11.73	-	-
13	B.G.	11	w	18.10.73	-	16.11.73	-	-
14	R.T.	18	m	12.12.74	-	22.12.74	-	-
15	S.A.	19	m	12.12.74	-	22.12.74	-	Hund Vogel
16	B.M.	19	m	12.12.74	-	22.12.74	-	-
17	S.R.	19	m	11.11.74	-	25.11.74	-	-
18	J.G.	21	w	8.11.74	-	25.11.74	-	-
19	W.B.	21	w	8.11.74	-	25.11.74	-	-

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Datum	Titer	Datum	Titer	Tiere
20	S.M.	22	m	11.11.74	-	20.11.74	-	-
21	G.E.	22	w	25.10.74	-	10.12.74	-	-
22	W.C.	22	w	16.11.74	-	28.11.74	-	-
23	G.A.	22	w	16.11.74	-	28.11.74	-	-
24	G.R.	22	w	12.12.74	1:5=4	15. 2.75	1:2,5=4	-
25	B.B.	22	m	8.10.72	-	22.10.72	-	Vogel
26	M.N.	22	m	9.10.73	-	30.11.73	-	-
27	W.G.	22	w	12.12.74	-	27.12.74	-	-
28	R.D.	23	m	12.12.74	-	27.12.74	-	-
29	H.F.	23	m	27.11.73	-	5.12.73	-	-
30	B.U.	23	m	18.10.73	-	27.10.73	-	-
31	H.B.	23	w	18.10.73	1:2,5=2	2.11.73	-	-
32	Z.U.	23	w	1.11.73	-	18.11.73	-	-
33	L.S.	23	w	29. 9.73	-	9.10.73	-	-
34	M.B.	23	m	25.11.73	-	6.12.73	-	Katze
35	B.A.	23	m	7.12.73	-	20.12.73	-	-
36	S.J.	23	m	7.12.73	-	20.12.73	-	-
37	B.M.	23	m	7.12.73	-	20.12.73	-	-
38	F.T.	23	m	7.12.73	-	20.12.73	-	Vogel
39	S.H.	23	m	7.12.73	-	20.12.73	-	Hund
40	S.S.	24	m	24.11.73	-	30.11.73	-	-
41	H.K.	24	m	27.11.73	-	11.12.73	-	-
42	P.R.	24	m	18.10.73	-	2.11.73	-	-
43	S.W.	24	m	29. 9.73	-	9.10.73	-	Pferd Hund
44	S.M.	24	m	24.11.73	-	6.12.73	-	-
45	B.O.	24	m	24.11.73	-	7.12.73	-	-
46	H.J.	24	m	6.12.73	-	15.12.73	-	Hund
47	L.T.	24	m	7.12.73	-	20.12.73	-	-
48	B.J.	24	m	7.12.73	-	20.12.73	-	-
49	K.M.	24	m	11.11.74	-	20.11.74	-	-
50	C.J.	24	w	14.11.74	-	20.11.74	-	-
51	H.H.	24	w	12.12.74	-	16. 2.75	-	-
52	B.O.	24	w	12.12.74	-	25.12.74	-	-
53	K.H.	24	w	12.12.74	-	25.12.74	-	-
54	S.E.	24	w	12.12.74	-	25.12.74	-	-

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Datum	Titer	Datum	Titer	Tiere
55	C.B.	25	m	8.11.73	-	20.11.73	-	-
56	Z.H.	25	m	5.10.72	-	22.10.72	-	-
57	D.H.	25	m	28.11.72	-	10.12.72	-	Katze Hund
58	W.G.	25	m	27.11.72	-	10.12.72	-	Hund
59	K.P.	25	m	27.11.72	-	10.12.72	-	-
60	B.U.	25	m	29. 9.72	-	9.10.72	-	-
61	S.H.	25	m	29. 9.72	-	9.10.72	-	-
62	B.B.	25	w	17. 8.72	-	26. 9.72	-	Vogel
63	K.C.	25	m	29. 9.72	-	9.10.72	-	-
64	E.H.	25	m	24.11.73	-	2.12.74	-	Hund
65	K.B.	25	w	27.11.72	-	11.12.72	-	Hund
66	R.C.	25	m	7.12.73	-	20.12.73	-	Hund
67	S.P.	25	m	7.12.73	-	20.12.73	-	-
68	H.H.	25	w	11.11.74	-	20.11.74	-	Hund
69	D.A.	25	w	11.11.74	-	20.11.74	-	-
70	K.D.	26	m	8.10.74	-	20.10.74	-	-
71	B.P.	26	m	8.10.74	-	15.10.74	-	-
72	W.R.	26	w	8.10.74	-	20.10.74	-	-
73	J.K.	26	w	8.10.74	-	20.10.74	-	Hund
74	S.M.	26	w	11.11.74	-	22.11.74	-	-
75	L.H.	26	m	23. 1.73	-	2. 2.73	1:2,5=2	-
76	H.H.	26	m	23. 1.73	-	2. 2.73	-	-
77	T.H.	26	m	24.11.73	-	6.12.73	-	Vogel
78	B.R.	26	m	24.11.73	-	6.12.73	-	Katze Meerschw
79	S.B.	26	m	24.11.73	-	6.12.73	-	Vogel
80	R.H.	26	w	24.11.73	-	7.12.73	-	-
81	E.W.	26	m	27.11.73	-	11.12.73	-	-
82	S.W.	26	m	6.12.73	-	20.12.73	-	Hund
83	P.G.	26	w	13.12.73	-	20.12.73	-	Hund
84	H.P.	26	m	7. 12.73	-	20.12.73	-	-
85	Z.T.	26	m	16.11.74	-	25.11.74	-	Katze
86	D.U.	26	m	12.12.74	-	20.12.74	-	-
87	J.J.	26	m	7.10.74	-	11.10.74	-	-
88	S.G.	26	w	16.11.74	-	26.11.74	-	-

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Datum	Titer	Datum	Titer	Tiere
89	G.G.	27	m	7.11.74	-	15.11.74	-	-
90	D.R.	27	m	11.11.74	-	20.11.74	-	Hund
91	R.G.	27	m	11.11.74	-	20.11.74	-	-
92	M.M.	27	m	11.11.74	-	20.11.74	-	-
93	H.W.	27	m	18.10.73	-	2.11.73	-	-
94	L.U.	27	m	24.11.73	-	7.12.73	-	-
95	S.C.	27	w	27.11.73	-	11.12.73	-	-
96	K.D.	27	m	27.11.73	-	11.12.73	-	Meerschw.
97	S.A.	28	w	12.12.74	1:5=4	nicht mehr zu erreichen		
98	P.G.	28	w	27. 9.74	-	9.10.74	-	Hund
99	Z.P.	28	m	27.11.74	-	11.12.74	-	Vogel
100	F.W.	28	m	29.11.74	-	20.12.74	-	Katze, Hund
101	K.D.	28	m	8.10.74	-	21.10.74	-	-
102	H.R.	29	m	11.11.74	1:2,5=2	4.12.74	1:5=2	-
103	O.P.	29	m	7.12.74	-	20.12.74	-	Meerschw.
104	H.S.	29	w	11.11.74	-	21.11.74	-	-
105	Z.S.	30	m	7.12.73	-	20.12.73	-	Hund
106	S.J.	30	m	22. 2.74	-	3. 3.74	-	-
107	R.W.	30	m	7.12.73	-	20.12.73	-	-
108	B.F.	30	m	16.11.74	-	25.11.74	-	-
109	E.G.	30	m	26.10.74	1:5=2	26.11.74	1:2,5=3	Katze
110	C.J.	30	m	14.11.74	-	25.11.74	-	-
111	B.K.	31	m	15.11.74	-	26.11.74	-	-
112	I.B.	31	w	12.12.74	1:2,5=4	15.1. 75	1:2,5=3	-
113	S.U.	32	m	24.11.72	-	7.12.72	-	-
114	R.U.	33	w	29. 9.73	-	9.10.73	-	-
115	A.W.	33	m	12.12.73	1:20=2	11. 2.75	1:10=4	-
116	B.B.	33	w	2.10.74	-	10.10.74	-	-
117	H.H.	33	m	12.12.74	-	20.12.74	-	Hund
118	H.U.	33	w	12.12.74	-	20.12.74	-	-
119	B.K.	34	w	8.11.74	-	19.11.74	-	-
120	D.A.	35	w	8.11.74	-	20.11.74	-	-
121	F.G.	35	m	12. 2.74	-	20. 2.74	-	-

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Datum	Titer	Datum	Titer	Tiere
122	G.D.	38	m	12.12.74	-	21.12.74	-	Katze
123	D.R.	38	m	24.11.74	-	7.12.74	-	Vogel
124	W.P.	39	m	25.11.72	-	6.12.74	-	Pferd, Vogel
125	K.H.	43	w	26. 5.73	-	5.6.73	-	Vogel
126	T.W.	43	m	30. 6.73	-	9. 7.73	-	Meerschwein
127	A.B.	45	w	29. 9.73	-	5. 8.73	-	-
128	H.A.	47	w	12.12.74	-	20.12.74	-	-
129	K.H.	47	m	22. 2.73	-	1. 3.73	-	Hund
130	W.F.	47	m	22. 2.73	-	1. 3.73	-	Vogel
131	G.M.	48	w	12.12.74	-	21.12.74	-	Hund
132	S.K.	48	m	12.12.74	-	27.12.74	-	Hund
133	F.M.	48	w	22. 2.73	-	5. 3.73	-	-
134	G.E.	51	w	23. 2.73	-	10. 3.73	-	-
135	W.K.	51	m	11.11.74	-	25.11.74	-	-
136	B.E.	52	m	5. 6.73	-	12. 6.73	-	-
137	G.I.	53	w	23.2. 73	-	2. 3.73	-	-
138	L.S.	53	m	15.10.74	-	25.10.74	-	-
139	N.G.	55	m	12.12.74	-	26.12.74	-	-
140	L.R.	55	w	7.10.74	1:2,5=3	19.10.74	-	Hund
141	H.I.	55	w	11.11.74	-	20.11.74	-	-
142	B.R.	56	m	26. 9.72	-	8.10.72	-	Vogel
143	H.L.	57	w	22. 2.73	-	5. 3.73	-	-
144	L.W.	58	m	23. 2.73	-	5. 3.73	-	Hund
145	H.R.	59	m	16.10.74	-	25.10.74	-	-
146	S.F.	59	m	10.10.74	1:20=2	-	-	Hund
147	D.G.	59	m	2.10.74	-	9.10.74	-	-
148	J.E.	59	w	23. 2.74	-	1. 3.74	-	-
149	H.E.	59	m	15. 5.74	-	23. 5.74	-	-
150	P.E.	60	w	4.10.74	-	12.10.74	-	Hund
151	L.W.	60	m	20. 2.73	-	5. 3.73	-	-
152	W.W.	60	m	8. 5.73	-	17. 5.73	-	-
153	R.D.	60	m	21. 6.74	-	29. 6.74	-	-
154	R.C.	60	w	10. 9.73	-	18.10.73	-	-
155	M.K.	61	m	22. 2.73	-	2. 3.73	-	-

Nr.	Name	Alter	Geschlecht	Datum	Titer	Datum	Titer	Tiere
156	M.W.	61	m	23. 2.73	-	5. 3.73	-	Hund
157	S.M.	62	w	7.10.74	-	15.10.74	-	-
158	G.C.	63	w	23. 2.73	-	1. 3.73	-	Vogel
159	S.W.	63	m	5. 6.73	-	12. 6.73	-	-
160	A.K.	63	m	6. 9.73	-	13. 9.73	-	-
161	S.E.	63	w	15. 8.73	-	27. 8.73	-	-
162	L.K.	65	w	17.10.74	-	28.10.74	-	-
163	G.E.	65	w	23. 2.73	-	2. 3.73	-	-
164	F.W.	65	m	22. 2.73	-	4. 3.73	-	-
165	J.A.	68	w	9. 4.73	-	25. 4.73	-	-
166	A.G.	69	m	16. 7.73	-	25. 7.73	-	-
167	O.M.	69	w	22. 2.73	-	1. 3.73	-	Hund
168	R.K.	69	w	22. 2.73	-	2. 3.73	-	Vogel
169	K.L.	69	w	23. 3.73	-	2. 4.73	-	-
170	M.E.	69	w	27. 2.73	-	9. 3.73	-	-
171	K.F.	70	m	7.10.73	1:20=2	16.10.73	-	-
172	T.E.	70	w	16. 3.73	-	26. 3.73	-	-
173	K.P.	71	m	3.10.74	-	15.10.74	-	-
174	H.J.	71	m	23. 2.74	-	1. 3.74	-	-
175	L.K.	72	m	22. 2.73	1:2,5=2	15. 3.73	-	-
176	K.E.	73	m	23. 3.73	-	5. 4.73	-	-
177	S.G.	75	w	22. 2.73	-	5. 3.73	-	-
178	F.E.	75	w	22. 2.73	-	5. 3.73	-	-
179	L.K.	76	m	2.10.74	1:5=4	10.10.74	1:5=4	-
180	A.F.	76	m	5. 9.73	-	14. 9.73	-	-
181	R.W.	77	m	8. 7.74	-	19. 7.74	-	-
182	S.W.	78	m	8.10.73	1:2,5=3	20.10.73	-	-
183	S.M.	78	w	23. 2.73	-	3. 3.73	-	-
184	M.F.	79	w	22. 2.73	-	4. 3.73	-	-
185	A.F.	80	w	22. 3.73	-	3. 3.73	-	-

LITERATURVERZEICHNIS

Ahoven, P. und Dickhoff, K.,
Uveitis, Episkleritis and Conjunctivitis Associated with Yersinia Infection
Acta ophthalmol. (Supp.) (1974) 123:209

Albrecht, H.,
Zur Ätiologie der Enteritis follicularis suppurativa
Wien. klin. Wschr. (1910), 23:991

Anlauf, M.; Walther, Ch.; Bianchi, L.; Obrecht, P.,
Zur klinischen Differentialdiagnose der Lymphadenitis mesenterialis (Maßhoff)
Med. Klin. (1967), 62:1669

Bachmann, W.,
Zur Diagnostik der Pseudotuberkulose
Zbl. Bakt. (1922), 87:171

Baron, M.; Labbe, G. und Mollaret, H.,
Invagination intestinale et adénite mésentérique, un cas dû à une adénite à Pasteurella pseudotuberculosis
Arch. franç. Pédiat. (1961) 18:512

Bayer, G. und von Herrenschwand, F.,
Über die durch Bakterien aus der Gruppe Bacillus pseudotuberculosis rodentium hervorgerufene Bindehautentzündung
Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal (1919) 98:342

Bhagavan, N. V.; Chen, T. H. und Meyer, K. F.,
Further studies of antigenic structure of Pasteurella pestis in gels
Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. (1956) 91:353

Bhatnagar, S. S.,
Bacteriological studies on Pasteurella pestis and Pesteurella pseudotuberculosis Part I and II
J. med. Res. (1940) 28:1

Blaxland, J. D.,
Pasteurella pseudotuberculosis infection in turkeys
Vet. Rec. (1947) 59:317

Bonard, E. C.,
Entérites et erythéme noueux
Rev. méd. Suisse rom (1970) 90:473

Bonard, E. C.
Yersiniosis
Schweiz. med. Wschr. (1976) $106_{,3}$:65

Boquet, P. und Dyjardin-Beaumetz, E.,
Sur les relations entre le bacille de la peste et le bacille de la pseudotuberculose
C. R. Soc. Biol. (Paris) (1929) 100:625

Borg, K. und Thal, E.,
Pseudotuberkulosen (Pasteurella pseudotuberculosis) som zoonos
Svenska Läk.-Tidn. (1961) 58:1923

Borowski, J.; Zaremba, M. und Wasinik, L.,
Fatal Septicaemia due to Yersinia pseudotuberculosis
Br. Med. J. (1971) 1:556

Bossiére, H.; Mollaret, H. H.; Cagnat, R. und Corrèze, J. R.,
L'erythème noueux à bacille de Malassez et Vignal
Sem. Hôp. Paris (1965) 14:371

Brigham, G. D. und Rettger, L. F.,
A Systematic Study of the Pasteurella Genus and certain closely related Organisms
J. infect. Dis. (1935) 50:225

Brodie, M. J.; Boot, P. A. und Girwood, R. W. A.,
Severe Yersinia Pseudotuberculosis Infection Diagnosed at Laparoscopy
Br. Med. J. (1973) 4:88

Burkhard, K. und Kämmerer, H.,
Septischer Verlauf einer Pseudotuberkulose-Infektion
Der Chirurg (1967) 38:334

Chen, T. H. und Meyer, K. F.,
Studies on Jmmunisation against Plagne
J. Immunol. (1955) 74:501

Christiansen, W.,
Abszedierende Lymphadenitis mesenterialis
Zbl. Bakt. I. Ref. (1957) 165:591

Clapham, P. A.,
Pseudotuberculosis among Stock-Doves in Hamshire
Nature (Lond.) (1953) 172:353

Collins, D. C.,
Newer Developments in Proctology
Amer. J. Proctol. (1963) 14:165

Crumton, M. J. und Davies, D. A. L.,
An Antigenic Analysis of Pasteurena pestis by Diffusion on Antigens and Antibodies in Agar
Proc. Soc. exp. Biol. (1956) 145:111

Crumton, M. J.; Davies, D. A. L. und Hutchison, A. M.,
The Serological Specifities of Pasteurella pseudotuberculosis somatic Antigens
J. gen. Microbiol. (1958) 18:129

Currie, J. A.; Marshall, J. und Crozier, D.,
The Detection of Pasteurella Pseudotuberculosis Antibodies by the Microhaemagglutination Test
J. Infect. Dis. (1966) 116_2:117

Damperoff, N. J.,
Komplementbindungsversuche mit Antipest Serum
Zbl. f. Bakt. I Abt. Orig. (1910) 55:188

Daniels, J. J. H. M.,
Enteric Infections with Pasteurella pseudotuberculosis.
An acute Abdominal Syndrome
J. Int. Coll. Surg. (1962) 38:397

Daniels, J. J. H. M.,
Untersuchungen an als Pasteurella pseudotuberculosis diagnostizierten Stämmen von Chinchillas
Zbl. Vet.-Med. (1963) 10:413

Davies, D. A. L.,
The smoolk and rough Somatic Antigens of Pasteurella pseudotuberculosis.
J. gen. Microbiol. (1958) 18:118

Dujardin-Beaumez, E.; Ballet, B. und Cérbron, J.,
Pseudotuberculose chez l'homme
Presse. méd. (1938) 46:43

Eberth, C. J.,
Der Bacillus der Pseudotuberkulose des Kaninchens
Virchows Arch. path. Anat. (1886) 103:488

Edelhoff, J.,
Über die abszedierende retikuläre appendizitiforme Lymphadenitis mesenterica (Maßhoff)
Kinderärztl. Prax. (1961) 29:97

Fischer, W.,
Beitrag zur Infektion mit Pasteurella pseudotuberculosis beim Menschen
Medizinische (1958), S. 1264

Flamm, H. und Kovac, W.,
Die Pathogenese der pseudotuberculösen Lymphadenitis ileocaecalis
Schweiz. Z. path. (1958) 21:1127

Flamm, H. und Kovac, W.,
Pathogenesis of Pseudotuberculosis Ileocaecal Lymphadenitis
Internat. Symp. on Pseudotuberculosis
Paris 1967, Symp. Series immunobiol. Standard. Vol. 9, pp. 9-12
(Karger, Basel, N.Y. 1968)

Galeazzi, C.,
Conginutivite da bacillo "Pseudotuberculosis rodentium di Pfeiffer - Studio clinica istologica - batteriologica
Boll ocultist (1934) 3:64

Gaté, J. und Billa, M.,
Étude bactériologique et expérimentale d'une épizootie à manifestations pseudotuberculoses
C. R. Soc. Biol. (1928) 99:814

Gifford, S. R. und Lazar, N. K.,
Inclusion bodies in artificially inducted Conjunctivitis
Arch. Ophthal. (Chicago 1930) 4:468

Girard, G.,
Sur quelques nouveaux caractères différienciant les bacilles de la peste et de la pseudotuberculose des Pasteurella
Ann. Inst. pasteur (1942) 68:476

Girard, G.; Leger, H.; Paulhet, J. und Duffaut, A.,
Premier las autochtone d'adénopathie mésenterique aique à Pasteurella pseudotuberculosis confirmé par la sérologie
Presse méd (1959) 67:249

Goret, P.; Collet, R.; Joubert, L. und Pilet, C.,
Diagnostic expérimental et pathogénique de la pseudotuberculose du chat.
Bull. Soc. Sci vet. (Lyon 1955) 57:205

Graber, H.,
Der appendicitische Symptomenkomplex als Folge einer enteralen Infektion mit Pasteurella pseudotuberculosis
Der Chirurg (1956) 27:401

Graber, H. und Knapp, W.,
Die abszedierende retikulozytäre Lymphadenitis mesenterialis (Maßhoff) als Bestandteil eines enteralen Primärkomplexes und Folge einer Infektion mit Pasteurella pseudotuberculosis
Frankfurt Z. path. (1955) 66:399

Grancini, L. E.,
La Pseudotuberculose en Italie
Internat. Symp. on pseudotuberculosis Paris 1967
Symp. Series immunbiol. Standard. Vol. 9, pp. 75
(Karger, Basel/N.Y. 1968)

Haenselt, V.,
Zur Kenntnis der abszedierenden retikulocytären Lymphadenitis (Maßhoff)
Ärztl. Wschr. (1957) 12:509

Hässig, A.; Karrer, J. und Pasterla, F.,
Über Pseudotuberkulose beim Menschen
Schweiz. med. Wschr. (1949) 79:917

Hecker, W. C.,
Zur Pasteurella pseudotuberculosiserkrankung (Rodentiose) beim Menschen
Arch. Kinderheilk. (1957) 156:151

Helander, L.; Olkonen, L.; Hopsu-Havn, V. K.,
Yersinia Infection as a Cause of Erythema Nodosum
Z. Haut-Geschl. Kr. (1973) 10:399

Herrmann, W.,
Fortschritte der Serologie bakterieller Infektionen
Zbl. Bakt. Orig. I (1957) 170:33

Heusser, H.,
Die Schwellung der mesenterialen Lymphknoten (Lymphadenopathia mesaraica)
Bruns' Beitr. klin. Chir. (1924) 130:85

Hnatko, S. K. und Rodin, A. E.,
Pasteurella pseudotuberculosis Infection in Man
Canad. Med. Assoc.J. (1963) 88:1108

Höring, F. O.,
Klinische Infektionslehre
3. Aufl. Berlin - Göttingen - Heidelberg: Springer 1962

Hörstenbrock, R.,
Zur Frage der abszedierenden, retikulozytären Lymphadenitis (Maßhoff)
Zbl. allg. Path., path. Anat. (1954) 91:221

Hudemann, H. und Ezold, R.,
Empfehlungen zur Serodiagnostik der Pseudotuberkulose
Z. ges. Hyg. (1969) 15:602

Kauffmann, F.,
Vergleichende Untersuchungen an Pseudotuberkulose - Paratyphus - Pasteurella- und Pestbacillen
Z. Hyg. (1933) 114:97

Karlsson, K.-A. und E. Thal,
Experimental Studies by Means of Fluorescent Antibodies (F.A.) in Antisera of Yersinia pseudotuberculosis
Acta path. microbiol. Scandinav. (1968) 72:456

Katzmann, H.,
Die appendizitische Verlaufsform der Pseudotuberkulose
Zbl. Chir. (1962) 87:691

Kayser, F. H.; Knapp, W. und Martenet, A.,
Pasteurella pseudotuberculosis als Ursache der Parinaudschen Conjunctivitis
Albr. v. Greif, Arch. klin. exp. Ophthal. (1967) 173:64

Knapp, W.,
Pasteurella pseudotuberculosis als Erreger einer mesenterialen Lymphadenitis beim Menschen
Zbl. Bakt. Orig. I (1954) 161:422

Knapp, W.,
Die diagnostische Bedeutung der antigenen Beziehungen zwischen Pasteurella pseudotuberculosis und der Salmonellagruppe
Zbl. Bakt. Orig. I (1955) 164:57

Knapp, W.,
Die Bedeutung mikrobiologischer Untersuchungen zur ätiologischen Abgrenzung der mesenterialen Lymphadenitis
Der Chirurg (1955) 26:440

Knapp, W.,
Die Agglutinationsreaktion und ihre Besonderheiten in der Serodiagnostik menschlicher Infektionen mit Pasteurella pseudotuberculosis
Z. Hyg. Infekt.-Kr. (1956) 143:261

Knapp, W.,
Pasteurella pseudotuberculosis unter besonderer Berücksichtigung ihrer humanmedizinischen Bedeutung
Ergebn. Hyg. Bakt. (1959) 32:196

Knapp, W.,
Die Laboratoriumsdiagnostik von Infektionen mit Pasteurella pseudotuberculosis
Ärztl. Lab. (1960) 6:197

Knapp, W.,
Über weitere antigene Beziehungen zwischen Pasteurella pseudotuberculosis und der Salmonella-Gruppe
Z. f. Hyg. (1960) 146:315

Knapp, W.,
klinisch-bakteriologische und epidemiologische Befunde bei der Pseudotuberkulose des Menschen
Arch. f. Hyg. u. Bakt. (1963) 147:369

Knapp, W.,
Weitere Beobachtungen zur Klinik, Epidemiologie und Diagnose der menschlichen Pseudotuberkulose
Nord. Vet. Med. (1964) 16:18-30

Knapp, W.,
Neuere experimentelle Untersuchungen mit Pasteurellen pseudotuberculosis
Arch. f. Hyg. u. Bakt. (1965) 149:715

Knapp, W.,
Die Pseudotuberkulose des Menschen
Therap. Umschau (1968) 25:195

Knapp, W.,
Pseudotuberkulose
In: Infektionskrankheiten, hrsg. von Gsell, O. und Mohr, W.,
Bd. II/1, Springer, Berlin (1967)

Knapp, W.,
Die Pseudotuberkulose, in: Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger, hrsg. von Grumbach, W. und Kikuth, W.,
Bd. II (1969)

Knapp, W.; Fahrländer, H. und Hartweg, H.,
Zur Ätiologie der akuten Enteritis (Ileitis)
Schweiz. med. Wschr. (1970) 100:364

Knapp, W. und Maßhoff, W.,
Zur Ätiologie der abszedierenden retikulären Lymphadenitis
Deut. Med. Wschr. (1954) 79:1266

Knapp, W. und Steuer, W.,
Untersuchungen über den Nachweis komplementbindender und agglutinierender Antikörper gegen Pasteurella pseudotuberculosis in Sera infizierter und immunisierter Menschen und Tiere
Z. Immunitätsforsch. u. exp. Ther. (1956) 113:370

König, P. und Maurath, J.,
Zur Chirurgie der Lymphadenitis meseterialis durch Pasteurelleninfektion
Chir. Prax. (1957) 1:165

Konradt, M.,
Todesfälle nach Infektion mit Pasteurella Pseudotuberculosis
Zbl. allg. Path., path. Anat. (1960) 100:355

Kühn, H. und Steinmann, E.,
Beitrag zur appendizitischen Verlaufsform der Pseudotuberkulose
Zbl. Chir. (1963) 88:1875

Kuhlmann, F. und Herrmann, W.,
Lymphadenitis mesenterialis und Enteritis durch Pasteurella Pseudotuberculosis
Med. klin. (1955) 41:1735

Leino, R. und Kalliomäki, J. L.,
Yersiniosis as an Internal Desease
Ann. intern. Med. (1974) 81:458

Lennert, K.,
Zur Kenntnis der retikulären abszedierenden Lymphadenitis (Maßhoff)
Zbl. allg. Path. path. Anat. (1957) 96:398

Lennert, K.,
Die retikulocytäre abszedierende Lymphadenitis
In: Handb. spez. path. Anat. Histolog. Bd. I/3, Springer 1961

Lindemann, J.; Wintsch, L. und Hedinger, Ch.,
Pasteurella pseudotuberculosis als Erreger einer menschlichen Pseudo-Appendizitis
Schweiz. Med. Wschr. (1960) 90:364

van Loghem, J. J.,
La classification du bacille pesteux
Ann. Inst. Pasteur (1946) 72:975

Lorey, A.,
Über einen unter dem klinischen Bild des Typhus abdominalis verlaufenden Krankheitsfall, hervorgerufen durch ein anscheinend der Gruppe der Bakterien der Sopticaemia haemorrhagica angehörendes Stäbchen
Z. Hyg. Infekt.-Kr. (1911) 68:49

Lucas, A.,
Quelques maladies du gibier français transmissibles à l'homme
Concours méd. (1961) 83: 3627

Macaulay, J. D.; Wirth, J. A. C.; Abbott, J. D. und Mair, N.S.,
Fatal Case of Pasteurella pseudotuberculosis Infection Associated with Hepatic Cirrhosis
Brit. Med. J. (1967) II/1: 553

Mair, N. S.,
Sources and serological Classification of 177 Strains of Pasteurella pseudotuberculosis isolated in Great Britain
J. Path. Baut (1965) 9:275

Mair, N. S.,
Pasteurella Pseudotuberculosis Infection in Great Britain 1959-1966
Inhat. Symp. on Pseudotuberculosis, Paris 1967
Symp. Series immunobiol. Standard. Vol. 9, pp. 121-128
Karger, Basel / N.Y. 1968

Mair, N. S.; Mair, H. J.; Stirk, E. M. und Corson, J. G.,
The cases of acute mesenteric Lymphadenitis due to Pasteurella pseudotuberculosis
J. clin. Path. (1960) 13:432

Malassez, L. und Vignal, W.,
Tuberculose zoogléique
Arch. d. physiol. normale et pathologique (1883) 2:369

Maßhoff, W.,
Eine neuartige Form der mesenterialen Lymphadenitis
Dtsch. med. Wschr. (1953) 78:532

Maßhoff, W.,
Die Pseudotuberkulose des Menschen
Deut. Med. Wschr. (1962) 87:669

Maßhoff, W.,
Pathogenese der Pseudotuberkulose des Menschen
Internat. Symp. on Pseudotuberculosis, Paris 1967
Symp. Series immunobiol. Standard, Vol. 9, pp. 13-22
Karger, Basel/N.Y. 1968

Maßhoff, W. und Dölle, W.,
Über eine besondere Form der sogenannten mesenterialen Lymphopathie: Die abszedierende retikulocytäre Lymphadenitis
Virchow Arch. path. Anat. (1953) 323:664

Mollaret, H.,
L'adénite mésentérique aigue à Pasteurella pseudotuberculosis I-III
Presse méd (1960) 68:1375, 1447, 1485

Mollaret, H.
Bilan étiologique actuel de l'adénite mésentérique aigué
Mém. Acad. Chir. (1961) 87:293

Mollaret, H.,
L'étiologie des adénites mésentériques aigues
Rev. Prat. (Paris 1962) 12:391

Mollar H.,
Les formes cliniques de l'infection humaine à bacille de Malassez et Vignal
Path. et Biol. (1965) 13:554

Mollaret,H.,
L'infection humaine et à la animale à bacille de Malassez et Vignal en France de 1959 de 1967
Internat. Symp. on Pseudotuberculosis 1967, Symp. Series immunobiol. Standard. Vol. 9, pp. 38-58 (Karger, Basel/N.Y. 1968)

Mollaret,H.; Sizaret, P. und Vallée, A.,
A propos d'une épizootiedue au bacille de Malassez et Vignal (Pasteurella pseudotuberculosis) Chez singe.
Rev. Pat. gen. (1963): 753

Mollaret,H.; Grenet, P. und Iniguez, M.,
La form pseudotumorale de l'adénite mésentériques due au bacille de Malassez et Vignal
Arch. franc. Pédiat (1964) 21:521

Morger, R.,
Zur "appendizitischen" Form der Pasteurella-pseudotuberculosis-Infektion beim Kind
Praxis (1962) 51:142

Morris, E. J.,
Selective Me dia for some Pasteurella Species.
J. gen. Microbiol. (1958) 19:305

Moss, E. S. und Battle, J. D.,
Human Infection with Pasteurella pseudotuberculosis rodentium of Pfeiffer
Am. J. clin. Path. (1941) 11:677

Neugebauer, W.,
Ein Fall von echter Pseudotuberkulose beim Menschen
Med. klin. (1933): 420

Nocard, E.,
Sur une tuberculose zoogléique des oiseaux de basse-cour
Bull. Soc. centr. Med. Vet. (1885) 39:207

Olt, A.,
Über das seuchenhafte Auftreten der Rodentiose unter Hasen
Z. Infekt.-Kr. Haustiere (1938) 52:89

Ouchterlony, Ö.,
Diffusion-in-gel Methods for immunological Analysis
Progr. Allerg. (1958) 5:1

Parietti, E.,
Eine Form der Pseudotuberkulose
Zbl. Bakt. Orig. I (1890) 8:577

Paterson, J. S. und Cook, R.,
A Method for the Recovery of Pasteurella pseudotuberculosis from Faces
J. Path. Bakt. (1963) 85:241

Paul, O. und Weltmann, O.,
Pseudotuberkulose beim Menschen
Wien. klin. Wschr. (1934): 603

Pfeiffer, A.
Über die bacilläre Pseudotuberkulose der Nagetiere
Leipzig 1889, S. 42, Georg Thieme

Piéchaud, M.,
Un nouveau cas de pseudotuberculose humaine
Ann. Inst. Pasteur (1952) 83:420

Poppe, K.,
Pseudotuberkulose
In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen
hrsg. von: Kolle, W.; Kraus, R. und Uhlenhuth, P., Bd. IV/2,
S. 413, 1928. Urban und Schwarzenberg

Preisz, H.,
Recherches comparatives sur les pseudotuberculoses bacillaires et um nouvelle espêce de pseudotuberculose
Ann. Inst. Past. (1894) 8:231

Preisz, H.,
Bacilläre Pseudotuberkulose der Tiere
Ergebn. allg. Path. path. Anat. (1896) 1:733

Pröpper, H.,
Zur Morphologie der stenosierenden enteralen Pseudotuberkulose
Zbl. allg. Path. path. Anat (1962) 104:39

Putzmann, L.,
Serologische Untersuchungen auf Toxoplasmose bei Gesunden
Med. Diss. FU Berlin 1971

Ransom, J. R.,
Some aspects of relationship between antigens of Pasteurella pestis and Pasteurella pseudotuberculosis
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y. 1956) 93:551

Roman, B.,
Über einen Fall von bazillärer Pseudotuberkulose beim Menschen
Virchow. Arch. path. Anat. (1916) 222:53

Rosenwald, A. S. und Dickinson, E. M.,
A Report of Pasteurella pseudotuberculosis Infection in Turkeys
Anm. J. vet. Res. (1944) 5:246

Rühl, U.,
Was leistet die KBR auf Herpes simplex bei der Diagnose einer Herpesinfektion?
Med. Diss. FU Berlin (1968)

Rumpf, S.,
Zum gegenwärtigen Stand der Ornithose-Durchseuchung in West-Berlin
Med. Diss. FU Berlin (1970)

Sage, S.,
Zur Epidemiologie von Mycoplasma pneumoniae. Serologische Untersuchungen in West-Berlin unter besonderer Berücksichtigung 18-30jähriger Studenten
Dent. med. Diss. (1974)

Saisawa, K.,
Über die Pseudotuberkulose beim Menschen
Z. f. Hyg. (1913) 73:353

Sander, K.,
Beitrag zur abszedierenden retikulozytären Lymphadenitis mesenterialis (Maßhoff)
Zbl. Chir. (1958) 83:1281

Schmidt, J.,
Über Pasteurella-Pseudotuberculosis-Infektionen beim Menschen
Arch. Hyg. (1959) 143:262

Schmidt, J.,
Untersuchungen über die Durchseuchung der Bevölkerung mit Pasteurella pseudotuberculosis
Zbl. Bakt. Orig. (1960) 180:530

Schmidt, J.,
Vergleichende Untersuchungen über den Nachweis von Pasteurella pseudotuberculosis - Antikörpern mit der indirekten fluoreszenzserologischen Methode und der Widalschen Reaktion
Arch. Hyg. Bakt. (1965) 149:154

Schmorl, G.,
Demonstrationen von drei Fällen von allgemeiner Hämochromatose
Münch. Med. Wschr. (1920), S. 913

Schoen, M.,
Untersuchungen über das Vorkommen von Antikörpern gegen Mykoplasma pneumonia in der West-Berliner Bevölkerung unter besonderer Berücksichtigung der 45-95jährigen
Dent. med. Diss. FU Berlin (1974)

Schütze, H.,
Bacterium Pseudotuberculosis rodentium
Arch. Hyg. (1928) 100:181

Schütze, H.,
Studies on B. pestis antigen II/III
Brit. J. exp. Path (1932) 13:289

Sizaret, P. und Mollaret, H.,
Sensibilité et Specificité comparée des Reactions D'Agglutination et D'Immunofluorescence indirecte vis-à-vis du Bacille de

Malassez et Vignal "Pasteurella pseudotuberculosis"
Internat. Symp. on pseudotuberculosis, Paris 1967
Symp. Series Immunobiol. Standard. Vol. 9, pp. 197-206
(Karger, Basel) N.Y. 1968

Snyder, G. A. und Vogel, N. J.,
Human Infection by Pasteurelly pseudotuberculosis
Nordw. Med. (Seatlle 1943) 42:14

Stephan, J.,
Über die serologischen Beziehungen verschiedener Stämme des
Bacillus Pseudotuberkulosis rodentium pfeifferi untereinander
und zu verwandten Bakterien (Rezeptorenanalyse)
In: Medizin und Chemie Bd. IV, Verl. Chem. GmbH, Berlin 1942

Thal, E.,
Untersuchungen über Pasteurella pseudotuberculosis
Lund: These 1954, Zitat nach W. Knapp 1967

Thal, E.,
Weitere Untersuchungen über die thermolabilen Antigene der
Yersinia pseudotuberculosis (Syn. Pasteurella pseudotuberculosis)
Zbl. Bakt. Abl. Orig. I (1966) 200:56

Thal, E.,
Über den Nachweis humoraler Antikörper nach Immunisierung
gegen Yersinia pseudotuberculosis
Berlin Münch. tierärztl. Wochenschr. (1967) 80:164

Thal, E.; Hnatko, E. und Knapp, W.,
Intranasale Vakzination von Meerschweinchen mit einem avirulenten Stamm der Pasteurella pseudotuberculosis
Acta. vet. scand. (1964) 5:179

Topping, N. H.; Watts, C. E. und Lillie, R. D.,
A Case of Human Infection with Bact. pseudotuberculosis rodentium
Publ. Hlth (London 1938) 53:1340

Turner, T. W. und Wilkinson, D. S.,
Pasteurella Pseudotuberculosis as a Case of Erythema nodosum
Br. J. Derm (1969) 81:823

Turner, T. W.; Wilkinson, D. S. und Mair, N.S.,
Erythema Nodosum due to Pasteurella pseudotuberculosis
Br. Med. J. (1969) II:226

Umlauft, W.,
Pseudotuberculose und Haemachromatose
Virchows Arch. Path. Anat (1931) 280:18

Urbain, A. und Nouvel, J.,
Epidémie de pseudotuberculose constaté sur des signes patas
"Erythrocebus patas" (Schreber)
Bull. Acad. nat. Méd. (Paris 1949), 133:299

Vortel, V.; Jindrák, K. und Vynola, F.,
Zur Ätiologie der Lymphadenitis mesenterialis
Virchows Arch. path. Anat. (1958) 331:631

Weber, J., Finlayson, N. B. und Mark, J. B.,
Mesenteric Lymphadenitis and terminal Ileitis due to Yersinia pseudotuberculosis
New. Engl. J. Medicine (1970) 283: 172

Weidemüller, H.,
Vergleichende Untersuchungen über die Pseudotuberkulose bei Haus- und Wildtieren; ein Beitrag zur Kenntnis des Infektionsspektrums der Krankheit.
Internat. Symp. in Pseudotuberculosis, Paris 1967
Symp. Series immunobiol. Standard
Vol. 9, pp. 63-68 (Karger, Basel/N.Y. 1968)

Wilkinson, D. S.; Turner, T. W. und Mair, N.S.,
Erythema nodosum due to Pasteurella pseudotuberculosis
Br. Med. J. (1969) II_1:226

Winkenwerder, W.,
Zur Epizootologie der Pseudotuberculose bei einigen Haus- und Zootieren
Internat. Symp. on Pseudotuberculosis Symp.
Series immunobiol. Standard. Vol. 9, pp. 69
(Karger, Basel/N.Y. 1968)

Yamashiro, K. M.; Goldman, R. H.; Harris, D.; Uyedan, C. D. und Alto, P.,
Pasteurella pseudotuberculosis Acute, Sepsis with survival
Arch. Intern. Med. (1971) 128:605

Zagari, W.,
Sulla cosi della tuberculosi zoogleica o pseudotuberculosi
Zbl. Bakt. Abt. Orig. I (1890) 8:208 (Zitat nach wie Knapp 1959)

Zlotogoroff and Moghilewskaja,
Constitution des Cultures du B. pseudotuberculosis rodentium, leur variabilité et leur parenté avec B. pestis.
Ann. Inst. Pasteur (1928) 42:1615

Frau Professor Dr. med. Meta Alexander möchte ich für die Überlassung des Themas und besonders für ihre freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung desselben danken.

Außerdem gilt mein Dank Herrn Professor Dr. S. Hofmann vom Robert-Koch-Institut und Herrn Dr. B. Henze vom Medizinaluntersuchungsamt II, die freundlicherweise die Serumuntersuchungen ermöglicht haben.

Lebenslauf

Am 28. Mai 1948 wurde ich, Barbara Pfennig geb. Börnstein, als Tochter des Arztes Dr. med. Richard Börnstein und seiner Ehefrau Gisela geb. Wissinger in Berlin geboren.

Ich besuchte in Berlin zunächst die Grundschule und legte dann an der dortigen Werner-von-Siemens-Oberschule am 1.3.1968 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1969 begann ich an der Freien Universität Berlin mit dem Studium der Zahnmedizin. Dort legte ich nach fünf vorklinischen Semestern im Sommer 1971 das Vorphysikum ab. Nach weiteren fünf klinischen Semestern bestand ich am 19. Juli 1974 an der Freien Universität Berlin das zahnmedizinische Staatsexamen.

Seit dem 1. September 1974 arbeite ich als Zahnärztin in einer Zahnarztpraxis in Berlin.

Dissertationsdruck Fred Höpfner
Pestalozzistr. 106 (Ecke Bleibtreustr.) 1 Berlin 12
312 88 85
313 81 98